

FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



www.falkfoundation.org



**ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM**
Seite 5-14

**DICKDARM
BIS REKTUM**
Seite 15-28

PANKREAS
Seite 29-32

**LEBER UND
GALLENWEGE**
Seite 33-51

**TRANSLATIONAL
SCIENCE CORNER**
Seite 52-54

Zertifizierte Fortbildung
**EOSINOPHILE
ÖSOPHAGITIS**
Seite 57-75

02
2025





ALL ASPECTS OF FIBROSIS

Workshop

BERLIN

23. Oktober 2025



ADVANCES IN HEPATOLOGY - FROM MECHANISTIC INSIGHTS TO NOVEL THERAPEUTIC CONCEPTS

Symposium 242

BERLIN

24.-25. Oktober 2025



Registration:
www.falkfoundation.org/de/veranstaltungen

Weitere Informationen:
www.falkfoundation.org oder fortbildung@falkfoundation.org

ZUR
ZERTIFI-
ZIERUNG
ANGEMELDET



Inhalt

Editorial	2-3
<hr/>	
 ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	5-14
<hr/>	
 DICKDARM BIS REKTUM	15-28
<hr/>	
 PANKREAS	29-32
<hr/>	
Falk Literatur aktuell	32
<hr/>	
 LEBER UND GALLENWEGE	33-51
<hr/>	
 TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER	52-54
<hr/>	
Kongresse 2025	55-56
<hr/>	
Falk Gastro-Kolleg Eosinophile Ösophagitis	57-75
<hr/>	

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

was wird langfristig aus Patient*innen mit **potenzieller Zöliakie**, also bei Nachweis von Transglutaminase-Antikörpern ohne Duodenalveränderungen? Laut einer Metaanalyse entwickelt ein Drittel dieser Patient*innen unter glutenhaltiger Diät eine Zottenatrophie und manifeste Zöliakie, wohingegen sich die Serologie bei einem Drittel wieder normalisiert. Die meisten symptomatischen Patient*innen mit potenzieller Zöliakie sprechen gut auf eine glutenfreie Diät an (Shiha et al., S. 5). Die neoadjuvante Chemotherapie ist Standard zur perioperativen Behandlung von **Magenkarzinomen**, allerdings wurde in den vergangenen Jahren auch die Bedeutung einer **neoadjuvanten Radiochemotherapie** kontrovers diskutiert. Im Rahmen der Phase-III-TOPGEAR-Studie bot jedoch die zusätzlich zur präoperativen Chemotherapie durchgeführte Bestrahlung bei der Behandlung operabler Karzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie keinen Überlebensvorteil (Leong et al., S. 8).

Die Behandlung mit **Tulisokibart**, einem Antikörper gegen **Tumor-Nekrose-Faktor-like Ligand 1A** (TL1A), führte bei der Induktionstherapie der **Colitis ulcerosa** im Vergleich zu Placebo im Rahmen der ARTEMIS-UC-Phase-II-Studie zu signifikant höheren Remissionsraten (Sands et al., S. 17). Aufgrund der vielfältigen Wirkmechanismen von TL1A als zentrales pro-inflammatorisches Zytokin mit Fibrose-fördernden Eigenschaften kommt diesem Wirkprinzip möglicherweise künftig eine wichtige Rolle bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu. Mehrere TL1A-Antikörper werden daher derzeit im Rahmen von Phase-III-Studien zur Therapie von Colitis ulcerosa und M. Crohn untersucht.

Bei schwerer **steroidrefraktärer Colitis ulcerosa** wird **Infliximab** häufig mit höherer **Dosierung** und in verkürzten Intervallen verabreicht, um das Therapieansprechen zu optimieren. Diese Strategie wird nun durch die australische PREDICT-UC-Studie infrage gestellt, in der eine doppelte Dosierung von Infliximab sowie verkürzte Dosisintervalle keinen Einfluss auf das klinische Ansprechen und die Kolektomieraten hatten (Choy et al., S. 16).

Die **computerunterstützte Polypendetektion** (CAdE) wurde in den letzten Jahren als wesentliche Innovation für die endoskopische **Darmkrebsvorsorge** beworben. In einer multizentrischen Studie führte der Einsatz von CAdE im Rahmen der Vorsorgekoloskopie allerdings nur zu einem überschaubaren Zuwachs der Adenomdetektionsrate und hatte nur selten Einfluss auf die empfohlenen Kontrollintervalle, was den Zusatznutzen deutlich relativieren dürfte (Sinonquel et al., S. 24). Die Wirksamkeit einer Behandlung mit **Checkpoint-Inhibitoren** konnte in mehreren Therapiesituationen von **Kolonkarzinomen** mit Mikrosatelliteninstabilität oder Mismatch-Reparaturdefizit belegt werden. In einer Phase-III-Studie führte die **Erstlinientherapie** mit Nivolumab und Ipilimumab in der **metastasierten** Situation nach 24 Monaten zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (72%) als eine Standardchemotherapie (14%, Andre et al., S. 22).

Patient*innen mit **Pankreaskarzinomen** sprechen leider weiterhin schlecht auf Chemotherapie an. In einer „Proof-of-concept“-Studie wurde der Stellenwert von aus Pankreaskarzinombiopsien gewonnenen **Organoiden zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapien** untersucht. Es konnten nach erfolgreicher Kultivierung

der Organoide bei 91% potenziell wirksame Chemotherapieansätze identifiziert werden. Eine zielgerichtete Therapie führte zu einem besseren Gesamtüberleben als die Standardtherapie (Boilève et al., S. 31).

Fortschritte im onkologischen Bereich gibt es auch vonseiten der Leber zu berichten. Eine französische Arbeitsgruppe konnte im Blut von Personen mit hepatozellulärem Karzinom Tumor-DNA nachweisen. Longitudinale Analysen von Mutationen im Tumormaterial und dem Blut derselben Personen zeigten, dass **tumorspezifische Mutationen in der Zirkulation und im Tumorgewebe** vergleichbar waren und die Veränderungen der Mutationslast mit dem Ansprechen auf die Tumortherapie bzw. dem Tumorstadium korrelierten (Campani et al., S. 48).

Der klinische Nutzen einer Bestimmung des quantitativen HBsAgs bei Personen mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion wird immer evidenter: In einer chinesischen Studie konnte durch halbjährliche Bestimmung des quantitativen HBsAgs bei Personen unter Therapie mit Nukleos(t)idanaloga ein Score entwickelt werden, der den **HBsAg-Verlust** mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagt (Fan et al., S. 33).

Die Nutzbarkeit der transienten Elastografie wird sich möglicherweise ebenfalls in Zukunft ausweiten. In einer multizentrischen europäischen Studie von mehr als 400 Personen mit chronischer Lebererkrankung zeigte sich, dass eine **Milzsteifigkeitsmessung** in Kombination mit dem Body-Mass-Index und der Thrombozytenzahl das Vorliegen einer **klinisch signifikanten portalen Hypertonie** ähnlich gut vorhersagen kann wie die Leber-

steifigkeitsmessung. Die Kombination von Leber- und Milzsteifigkeitsmessung in Verbindung mit Body-Mass-Index und Thrombozytenzahl verbessert sogar die aktuell verfügbaren Diagnosemodelle (Jachs et al., S. 45).

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre dieser sowie der anderen in dieser Ausgabe vorgestellten Arbeiten und hoffen, dass diese Auswahl hilfreich für Ihren klinischen Alltag ist und für Sie relevante Fragestellungen beantwortet!

Mit besten Grüßen

Ihre



Peter Hasselblatt und Tobias Böttler
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg



WISSEN BEWEGT

Falk Foundation - Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen Fortschritt

FORTBILDUNGEN 2025

02.-04. Mai 2025

KOLLOQUIEN DGIM, WIESBADEN

- 36. Wiesbadener Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- 19. Wiesbadener Kolloquium Koloproktologie
- 31. Wiesbadener Kolloquium Hepatologie
- 14. Wiesbadener Kolloquium Internistische Endoskopie

10. Mai 2025

GASTRO-FORUM STUTTGART

13.-14. Juni 2025

XIII. LÜNEBURGER GASTROENTEROLOGISCHES SEMINAR

21. Juni 2025

GASTRO-FORUM GÖTTINGEN

28. Juni 2025

4. SPOTLIGHT VISZERALMEDIZIN TRIER

03. Juli 2025

GASTROINTESTINALE FUNKTIONSDIAGNOSTIK, MURNAU

30. August 2025

4. FULDAER GASTROTAG

29. Oktober 2025

GASTRO TREFF LEIPZIG

28.-29. November 2025

KURSUS KLINISCHE HEPATOLOGIE, HAMBURG

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Falk Foundation e.V. | Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg | Germany
www.falkfoundation.org





ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Gastroenterology. 2024;167(6):1129-1140

Long-term cost-effectiveness of case finding and mass screening for celiac disease in children

Heijdra Suasnabar J, Meijer CR, Smit L, van Overveld F, Thom H, Keeney E, Mearin ML, van den Akker-van Marle ME

Langfristige Kosten-Effektivität der Fallfindung und des Massen-Screenings auf Zöliakie bei Kindern

Hintergrund und Ziele: Die Zöliakie ist eine häufige, aber unterdiagnostizierte Autoimmunerkrankung mit erheblichen Langzeitfolgen. Hochpräzise Point-of-Care-Tests auf Zöliakie-Antikörper, die in Zentren für die medizinische Grundversorgung von Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden, könnten eine frühere Identifizierung von Zöliakie ermöglichen, wobei die Kosteneffizienz solcher Strategien nicht hinreichend belegt ist. Das Autorenteam schätzte langfristige Kosten-Effektivität der aktiven Fallfindung und des Massen-Screenings im Vergleich zu klinisch nachgewiesenen Fällen in den Niederlanden.

Methoden: Mithilfe eines Entscheidungsbaums und eines Markov-Modells wurde für jede Strategie eine Kohorte von 3-jährigen Kindern mit Zöliakie simuliert, wobei die Auswirkungen auf die langfristigen Kosten (aus gesellschaftlicher Sicht) und die qualitätsadjustierten Lebensjahre (quality-adjusted life-years, QALYs) berücksichtigt wurden. In die Modellparameter flossen Daten aus dem GLUTENSCREEN-Projekt, der niederländischen Zöliakie-Gesellschaft (NCV), der niederländischen pädiatrischen Überwachungseinheit (NSCK) und aus veröffentlichten Quellen ein. Primärer Endpunkt war das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) zwischen den Strategien.

Ergebnisse: Das Massen-Screening führte zu 7,46 mehr QALYs und kostete 28.635 EUR mehr als die derzeitige Versorgung (ICER: 3841 EUR pro QALY), und die Fallfindung führte zu 4,33 mehr QALYs und kostete 15.585 EUR mehr als die derzeitige Versorgungspraxis (ICER: 3603 EUR pro QALY). Legt man einen Schwellenwert für die Zahlungsbereitschaft von 20.000 € pro QALY zugrunde, waren beide Strategien im Vergleich zur derzeitigen Versorgungspraxis sehr kosteneffektiv. Szenarioanalysen haben ergeben, dass ein Massen-Screening wahrscheinlich die optimale Strategie ist, es sei denn, man geht davon aus, dass die Erkennung asymptomatischer Fälle keinen Nutzen bringt.

Schlussfolgerungen: Eine frühere Identifizierung von Zöliakie durch Screening oder Fallfindung bei Kindern mittels eines Point-of-Care-Tests führt zu besseren Gesundheitsergebnissen und ist im Vergleich zur derzeitigen Versorgungspraxis langfristig kosteneffektiv. Sollten die vorgeschlagenen Strategien für durchführbar und akzeptabel erachtet werden, ist deren Umsetzung in der niederländischen Regelversorgung erforderlich.

J.M. Heijdra Suasnabar, Department of Biomedical Data Science, Leiden University Medical Centre, Leiden, Niederlande, E-Mail: j.m.heijdra_suasnabar@lumc.nl

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.024 ■

Gut. 2024;73(12):1944-1952

Clinical outcomes of potential coeliac disease: A systematic review and meta-analysis

Shiha MG, Schiepati A, Maimaris S, Nandi N, Penny HA, Sanders DS

Klinische Ergebnisse einer potenziellen Zöliakie: Eine systematische Übersichts- arbeit und Metaanalyse

Zielsetzung: Die potenzielle Zöliakie (potential coeliac disease, PCD) ist gekennzeichnet durch positive serologische und genetische Zöliakie-Marker bei gleichzeitig intakter Architektur der Duodenalschleimhaut. Die klinischen Ergebnisse und die Rate der Progression zur symptomatischen Zöliakie bei Patient*innen mit PCD sind nach wie vor ungeklärt. Mit dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wollte das Autorenteam die klinischen Ergebnisse von Patient*innen mit PCD bewerten.

Studiendesign: Die Autor*innen recherchierten in Medline, Embase, Scopus und Cochrane Library, um Studien aus dem Zeitraum 1991 bis Mai 2024 zu identifizieren, in denen die klinischen Ergebnisse von Patient*innen mit PCD bewertet wurden. Untersucht wurden die Progressionsraten bis zur Zottenatrophie, die Serokonversion und das Ansprechen auf eine glutenfreie Ernährung (gluten-free diet, GFD). Es wurde eine Metaanalyse unter Anwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt, und die Ergebnisse wurden als gepoolte Proportionen mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) angegeben.

Ergebnisse: 17 Studien mit 1010 an PCD erkrankten Patient*innen wurden in die endgültigen Analysen einbezogen. Die gepoolte Prävalenz von PCD bei Patient*innen mit Verdacht auf Zöliakie betrug 16% (95% CI: 10–22%). Die Nachbeobachtungszeit betrug in den meisten Studien mindestens 1 Jahr, wobei die Nachbeobachtungszeiträume der einzelnen Studien zwischen 5 Monaten und 13 Jahren lang waren. Während der Nachbeobachtung entwickelten 33% (95% CI: 18–48%; $I^2 = 96,4\%$) der Patient*innen mit PCD unter einer glutenhaltigen Diät eine Zottenatrophie, und bei 33% (95% CI: 17–48%; $I^2 = 93,0\%$) normalisierten sich die serologischen Werte. Von denjenigen, die eine GFD einhielten, berichteten 88% (95% CI: 79–97%; $I^2 = 93,2\%$) über eine Verbesserung der Symptome.

Schlussfolgerung: Fast ein Drittel der Patient*innen mit potenzieller Zöliakie (potential coeliac disease, PCD) entwickelt im Laufe der Zeit eine Zottenatrophie, während sich bei einem ähnlichen Anteil die Serologie

trotz einer glutenhaltigen Diät normalisiert. Die meisten symptomatischen Patient*innen profitieren von einer glutenfreien Diät. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig eine strukturierte Nachbeobachtung und ein individuelles Management für Patient*innen mit PCD sind.

M.G. Shiha, Academic Unit of Gastroenterology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Großbritannien, E-Mail: mohamed.shiha1@nhs.net

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333110 ■

Reflux

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(11):2211-2220.e10

Vonoprazan is efficacious for treatment of heartburn in non-erosive reflux disease: A randomized trial

Laine L, Spechler S, Yadlapati R, Schnoll-Sussman F, Smith N, Leifke E, Harris T, Hunt B, Fass R, Katz P

Vonoprazan ist wirksam bei der Behandlung von Sodbrennen bei nicht-erosiver Refluxkrankheit: eine randomisierte Studie

Hintergrund und Ziele: Die Wirksamkeit kaliumkompetitiver Säureblocker bei erosiver Ösophagitis ist dokumentiert. In den USA wurde eine randomisierte Studie mit Studienteilnehmer*innen durchgeführt, bei denen eine nicht-erosive Refluxkrankheit diagnostiziert worden war. Dabei wurde Vonoprazan 4 Wochen lang mit Placebo verglichen, gefolgt von einer 20-wöchigen Verlängerung der Behandlung mit dem Wirkstoff.

Methoden: Erwachsene Studienteilnehmer*innen mit Sodbrennen an ≥ 4 Tagen/Woche während des Screenings, bei denen eine Endoskopie keine erosive Ösophagitis ergab, wurden randomisiert einer Behandlung mit Placebo, Vonoprazan 10 mg oder Vonoprazan 20 mg zugewiesen. Nach 4 Wochen wurden die Studienteilnehmer*innen, die Placebo erhalten hatten, erneut randomisiert der Behandlung mit 10 mg oder 20 mg Vonoprazan zugeteilt, und die Personen, die bereits Vonoprazan erhalten hatten, erhielten das Präparat 20 Wochen lang in der gleichen Dosis. Es wurden zweimal täglich elektronische Tagebücher ausgefüllt. Der primäre Endpunkt bestand im Prozentsatz der Tage ohne Sodbrennen tagsüber oder nachts (24-Stunden-Tage ohne Sodbrennen).

Ergebnisse: Bei den 772 randomisierten Studienteilnehmer*innen betrug der Prozentsatz der 24-Stunden-Tage ohne Sodbrennen 27,7% unter Placebo gegenüber 44,8% unter Vonoprazan 10 mg (Mittelwert der kleinsten Quadrate, 17,1%; $p < 0,0001$) und 44,4% unter Vonoprazan 20 mg (Mittelwert der kleinsten Quadrate, 16,7%; $p < 0,0001$). Die prozentualen Unterschiede der Studienteilnehmer*innen mit einem 24-Stunden-Tag ohne Sodbrennen betrugen bei Vonoprazan 10 mg bzw. Placebo und bei Vonoprazan 20 mg bzw. Placebo 8,3% bzw. 11,6% an Tag 1 und 18,1% bzw. 23,2% an Tag 2. Die mittleren/medianen Prozentsätze der 24-Stunden-Tage ohne Sodbrennen während der Verlängerungsphase waren in den 4 Studienarmen ähnlich: 61-63% / 76-79%.

Schlussfolgerungen: Vonoprazan reduzierte die Symptome des Sodbrennens bei Studienteilnehmer*innen

mit diagnostizierter nicht-erosiver Refluxkrankheit, wobei der Nutzen bereits am ersten Tag der Therapie einzusetzen schien. Der Behandlungseffekt hielt nach dem anfänglichen 4-wöchigen placebokontrollierten Studienabschnitt über die gesamte 20-wöchige Verlängerungsphase an. Die 2 Vonoprazan-Dosen (10 mg und 20 mg) waren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichbar.

L. Laine, Section of Digestive Diseases, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA, E-Mail: loren.laine@yale.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.05.004 ■

Gastritis und Helicobacter pylori

Gut. 2024;74(1):15-25

Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: Results from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg)

Olmedo L, Calvet X, Gené E, Bordin DS, Voynovan I, Castro-Fernandez M, Pabón-Carrasco M, Keco-Huerga A, Perez-Aisa Á, Lucendo AJ, Rodrigo L, Sarsenbaeva AS, Khlinov IB, Fadieienko G, Zaytsev O, Lanás Á, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro E, Jonaitis L, Núñez Ó, Pellicano R, Hernández L, Gridnyev O, Kupcinskas J, Gasbarrini A, Boltin D, Niv Y, Babayeva G, Marcos-Pinto R, Tepes B, Venerito M, Papp V, Lerang F, Leja M, Phull PS, Marlicz W, Doulberis M, Smith SM, Milivojevic V, Kunovsky L, Mestrovic A, Matysiak-Budnik T, Simsek H, Cano-Català A, Puig I, Moreira L, Parra P, Nyssen OP, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP; Hp-EuReg investigators

Entwicklung der Anwendungsfrequenz, Wirksamkeit und Sicherheit der Bismut-haltigen Quadrupeltherapie bei Helicobacter-pylori-Infektionen im Zeitraum 2013 bis 2021: Ergebnisse aus dem Europäischen Register für die Behandlung von H. pylori (Hp-EuReg)

Hintergrund: Bismut-haltige Quadrupeltherapien (BQT) aus Bismut, einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) und 2 Antibiotika haben sich als sehr wirksam gegen Helicobacter-pylori-Infektionen erwiesen, sogar in Regionen mit hoher bakterieller Antibiotikaresistenz.

Zielsetzung: Die Beschreibung der zeitlichen Trends in der Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit von BQT in Europa anhand des Hp-EuReg.

Studiendesign: Eingeschlossen wurden Patient*innen, die zwischen 2013 und 2021 im Hp-EuReg erfasst wurden und eine BQT erhalten hatten. Ausgewertet wurden die verordneten Behandlungsschemata, die Anzahl der Eradikationsversuche, die Wirksamkeit, Therapieadhärenz und Sicherheit. Die Wirksamkeit wurde anhand einer modifizierten Intention-to-Treat-Population (mITT) bewertet. Zeitreihenanalysen und multivariate Analysen wurden durchgeführt, um die Variablen zur Vorhersage des Behandlungserfolgs zu bestimmen.

Ergebnisse: Von den 49.690 Patient*innen im Hp-EuReg hatten 15.582 (31%) eine BQT erhalten. Die Anwendungsfrequenz der BQT erhöhte sich von 8,6% im Jahr 2013 auf 39% aller Behandlungen im Jahr 2021. Die Einzel-

kapsel-BQT (single-capsule BQT, ScBQT) aus Bismut, Metronidazol und Tetracyclin plus einem PPI war der am stärksten verbreitete Behandlungsmodus (43%). Zu den Schemata mit einer Wirksamkeit von über 90% gehörten die 10-tägige ScBQT und die 14-tägige BQT bestehend aus Tetracyclin plus Metronidazol, oder Amoxicillin plus entweder Clarithromycin oder Metronidazol. Nur die ScBQT erreichte Heilungsraten von über 90% in allen untersuchten geografischen Regionen. Die Anwendung des ScBQT-Behandlungsschemas, die Adhärenz, die Anwendung von gängigen oder hoch dosierten PPIs, die 14-tägige Behandlung und die Anwendung der BQT als Erstlinientherapie waren signifikant mit einer erhöhten mITT-Wirksamkeit assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Anwendungsfrequenz der Bismuthaltigen Quadrupeltherapie (BQT) in Europa stieg im untersuchten Zeitraum deutlich an. Die 10-tägige Einzelkapsel-BQT war das Behandlungsschema, das am konsistentesten eine optimale Wirksamkeit erreichte.

X. Calvet, Servei d'Aparell Digestiu, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spanien, E-Mail: xcalvet@tauli.cat

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332804 ■

JAMA. 2024;332(19):1642-1651

Screening for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: A pragmatic randomized clinical trial

Lee YC, Chiang TH, Chiu HM, Su WW, Chou KC, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, Chuang SL, Chen YR, Chen SD, Hu TH, Fang YJ, Wu MS, Chen TH, Yeh YP; Collaborators of Taiwan Community-based Integrated Screening Group

Screening auf *Helicobacter pylori* zur Prävention von Magenkrebs: eine pragmatische, randomisierte klinische Studie

Hintergrund: Die Auswirkungen des Screenings auf *Helicobacter pylori* auf die Magenkrebs-Inzidenz und die Magenkrebs-assoziierte Mortalität sind nicht bekannt.

Zielsetzung: Bewertung der Auswirkungen einer Einladung zum Screening auf *H. pylori* auf die Magenkrebs-Inzidenz und die Magenkrebs-assoziierte Mortalität.

Design, Setting und Teilnehmende: Eine pragmatische, randomisierte klinische Studie mit Personen im Alter von 50–69 Jahren mit Wohnsitz im Bezirk Changhua, Taiwan, die für zweijährliche immunchemische Stuhltests (fecal immunochemical test, FIT) zur Darmkrebsvorsorge infrage kamen. Die Teilnehmenden erhielten nach dem Zufallsprinzip eine Einladung zum Test auf das *H. pylori*-Stuhlantigen (HpSA) plus FIT oder nur zum FIT allein. Die Studie wurde vom 1. Januar 2014 bis 27. September 2018 durchgeführt. Die letzte Nachuntersuchung fand am 31. Dezember 2020 statt.

Intervention: Einladung zum Test auf HpSA.

Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Die primären Endpunkte waren die Magenkrebs-Inzidenz und die Magenkrebs-assoziierte Mortalität. Alle eingeladenen Personen wurden anhand der Gruppen analysiert, denen sie randomisiert zugeteilt worden waren.

Ergebnisse: Von 240.000 randomisierten Erwachsenen (Durchschnittsalter: 58,1 Jahre [Standardabweichung

{SD}: 5,6]; 46,8% weiblich) wurden 63.508 zum Test auf HpSA + FIT und 88.995 nur zum FIT allein eingeladen. Von den 240.000 randomisierten Personen wurden 38.792, die nicht erreichbar waren, und 48.705, die keine Einladung erhalten hatten, ausgeschlossen. Von den Eingeladenen nahmen 49,6% (31.497/63.508) am Test auf HpSA + FIT und 35,7% (31.777/88.995) am FIT allein teil. Von 12.142 Teilnehmenden (38,5%) mit positiven HpSA-Ergebnissen erhielten 8664 (71,4%) eine antibiotische Behandlung, und bei 91,9% kam es zu einer Eradikation. Die Magenkrebs-Inzidenzrate betrug 0,032% in der Gruppe mit HpSA + FIT und 0,037% in der Gruppe mit alleinigem FIT (mittlerer Unterschied: -0,005% [95% Konfidenzintervall {CI}: -0,013–0,003%]; p = 0,23). Die Rate der Magenkrebs-assoziierten Mortalität betrug 0,015% in der Gruppe mit HpSA + FIT und 0,013% in der reinen FIT-Gruppe (mittlerer Unterschied, 0,002% [95% CI: -0,004–0,007%]; p = 0,57). Nach Ausgleich wegen Unterschieden bei der Screeningteilnahme, der Nachbeobachtungsdauer und der Patientencharakteristika in Post-hoc-Analysen war eine Einladung zum Test auf HpSA + FIT mit niedrigeren Magenkrebsraten (0,79 [95% CI: 0,63–0,98]), aber nicht mit niedrigerer Magenkrebs-assoziierte Mortalität (1,02 [95% CI: 0,73–1,40]) verbunden als ein alleiniger FIT. Bei den Teilnehmenden, die Antibiotika erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Bauchschmerzen oder Diarrhö (2,1%) und Dyspepsie oder Appetitmangel (0,8%).

Schlussfolgerungen und Relevanz: Bei Einwohner*innen Taiwans führte eine Einladung zum Test auf *Helicobacter pylori*-Stuhlantigen (HpSA) in Kombination mit einem immunchemischen Stuhltest (FIT) nicht zu einer stärkeren Verringerung der Magenkrebsrate oder der Rate der Magenkrebs-assoziierten Mortalität im Vergleich zur Einladung zum alleinigen FIT. Bei Berücksichtigung der Unterschiede bezüglich der Screeningteilnahme und der Nachbeobachtungsdauer war die Magenkrebs-Inzidenz, nicht aber die Magenkrebs-assoziierte Mortalität, in der Gruppe mit HpSA + FIT niedriger als in der Gruppe mit alleinigem FIT.

T.H.-H. Chen, Institute of Health Analytics and Statistics, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, E-Mail: chenlin@ntu.edu.tw

DOI: 10.1001/jama.2024.14887 ■

Eosinophile Ösophagitis

Am J Gastroenterol. 2024;119(10):2002-2009

Reducing eosinophil counts in eosinophilic esophagitis in children is associated with reduction in later stricture development

Strauss Starling A, Ren Y, Li H, Spergel JM, Muir AB, Lynch KL, Liacouras CA, Falk GW

Die Senkung der Eosinophilenzahl bei eosinophiler Ösophagitis im Kindesalter ist mit einer reduzierten späteren Strikturbildung assoziiert

Einführung: Über den Einfluss einer chronischen Therapie auf den natürlichen Verlauf der eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer chronischen allergischen

Erkrankung der Speiseröhre, liegen nur wenige Längsschnittdaten vor. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Patient*innen mit gut kontrollierter EoE eher seltener fibrostenotische Komplikationen entwickeln.

Methoden: Die Studienteilnehmer*innen wurden anhand einer Datenbank mit pädiatrischen EoE-Patient*innen am Hospital of Philadelphia ermittelt, die im Jahr 2000 angelegt wurde. Anschließend wurde in den Krankenakten von Erwachsenen nach Patient*innen recherchiert, bei denen eine Transition aus der pädiatrischen Versorgung stattfand. Sämtliche Arztbesuche, Vorstellungen in der Notaufnahme sowie Berichte über endoskopische, histologische und bildgebende Untersuchungen wurden auf den primären Endpunkt Strikturen und die sekundären Endpunkte Bolusobstruktionen und Dysphagie überprüft. Die Endpunkte wurden mit einer Regressionsanalyse nach dem Cox-Modell ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden 105 Patient*innen mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von $11,4 \pm 4,9$ Jahren identifiziert. 52,3% (n = 55) hatten eine Phase der histologischen Krankheitskontrolle, definiert als ≥ 2 aufeinanderfolgende Endoskopien mit histologischer Remission. Bei diesen Patient*innen bildeten sich eher seltener Strikturen als bei jenen ohne Phase der histologischen Remission (Hazard-Ratio [HR] = 0,232; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,084–0,64, p = 0,005). Bei Patient*innen, deren Diagnose in einem jüngeren Alter gestellt wurde, kam es eher seltener zur Strikturbildung. Das Auftreten von Dysphagie oder Bolusobstruktionen war mit einer höheren Rate der Strikturbildung verbunden.

Diskussion: In dieser Kohortenstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von > 10 Jahren zeigte sich, dass Kinder mit eosinophiler Ösophagitis, bei denen eine Phase der histologischen Krankheitskontrolle erreicht und die Diagnose in einem jüngeren Alter gestellt wurde, eher seltener Ösophagusstrikturen entwickelten. Dies deutet zwar darauf hin, dass eine histologische Remission mit weniger Remodeling-bedingten Komplikationen einhergeht, jedoch sind weitere prospektive Daten mit langfristiger Nachbeobachtung erforderlich.

A. Strauss Starling, Division of Gastroenterology & Hepatology, Hospital of the University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

E-Mail: alexandra.strauss@penmedicine.upenn

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002830 ■

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

N Engl J Med. 2024;391(19):1810-1821

Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer

Leong T, Smithers BM, Michael M, Haustermans K, Wong R, Gebski V, O'Connell RL, Zalcborg J, Boussioutas A, Findlay M, Willis D, Moore A, Murray WK, Lordick F, O'Callaghan C, Swallow C, Darling G, Miller D, Strickland A, Liberman M, Mineur L, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, Trans-Tasman Radiation Oncology Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Canadian Cancer Trials Group

Präoperative Chemoradiotherapie bei resezierbarem Magenkarzinom

Hintergrund: In westlichen Ländern ist die perioperative Chemotherapie der Therapiestandard bei resezierbarem Magenkarzinom. Eine präoperative Chemoradiotherapie ist eine Option, aber es gibt nur wenige Daten zu dieser Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen perioperativen Chemotherapie.

Methoden: Es wurde eine internationale Phase-III-Studie durchgeführt, in der Patient*innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs randomisiert entweder einer präoperativen Chemoradiotherapie plus perioperativen Chemotherapie oder einer alleinigen perioperativen Chemotherapie (Kontrolle) zugewiesen wurden. In beiden Gruppen erhielten die Patient*innen entweder Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil oder Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel sowohl vor als auch nach der Operation. Die Gruppe mit präoperativer Chemoradiotherapie erhielt zusätzlich eine Chemoradiotherapie (45 Gy in 25 Fraktionen Bestrahlung, plus Fluorouracil-Infusion). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, und zu den sekundären Endpunkten gehörten progressionsfreies Überleben, pathologische Komplettremission, toxische Wirkungen und Lebensqualität.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 574 Patient*innen an 70 Studienzentren in Australasien, Kanada und Europa randomisiert: 286 wurden der Gruppe mit präoperativer Chemoradiotherapie zugewiesen, 288 der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie. Die Gruppe mit präoperativer Chemoradiotherapie zeigte einen höheren Prozentsatz der pathologischen Komplettremission als die Gruppe mit perioperativer Chemotherapie (17% vs. 8%) und auch ein stärkeres Downstaging des Tumors nach Resektion. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens. Das mediane Gesamtüberleben betrug 46 Monate bei präoperativer Chemoradiotherapie und 49 Monate bei perioperativer Chemotherapie (Hazard-Ratio für Tod = 1,05; 95% Konfidenzintervall: 0,83–1,31), und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 31 bzw. 32 Monate. Die Therapie-assoziierten toxischen Wirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgerungen: Die Ergänzung der perioperativen Chemotherapie durch eine präoperative Chemoradiotherapie verbesserte nicht das Gesamtüberleben von Patient*innen mit resezierbaren Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zur perioperativen Chemotherapie allein.

T. Leong, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australien, E-Mail: trevor.leong@petermac.org

DOI: 10.1056/NEJMoa2405195 ■

EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Michael Quante

Chemotherapie oder Chemoradiotherapie? Aktueller Stand in der neoadjuvanten Therapie des GEJ- und Magenkarzinoms

Die neoadjuvante Therapie des Magenkarzinoms basiert standardmäßig auf der perioperativen Chemotherapie, die das Tumolvolumen reduziert, Mikrometastasen behandelt und die R0-Resektionsrate verbessert. Die Rolle der Strahlentherapie (RT) in der neoadjuvanten Behandlung resezierbarer Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (GEJ) wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert.

Für GEJ-Karzinome wurde traditionell die Kombination aus neoadjuvanter Chemoradiotherapie (NACRT), chirurgischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie angewendet. Jüngste Studien stellen diesen Ansatz jedoch infrage. Die Neo-AEGIS-Studie zeigte eine Gleichwertigkeit von präoperativer Chemotherapie mit ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) und präoperativer Chemoradiotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Die ESOPEC-Studie belegte zudem die Überlegenheit der perioperativen FLOT-Therapie (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) gegenüber der präoperativen Chemoradiotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel.

Im Kontext der neoadjuvanten Therapie des Magenkarzinoms zeigte eine Metaanalyse von 7 randomisierten kontrollierten Studien (601 Patient*innen) mit NACRT im Vergleich zu NACT signifikante Vorteile: höhere R0-Resektionsraten, eine verbesserte pathologische Komplettremissionsrate (pCR) sowie ein längeres medianes Überleben – bei vergleichbaren Nebenwirkungen und postoperativen Komplikationen. Diese Ergebnisse stützten die Annahme, dass Chemoradiotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des Magenkarzinoms einen wichtigen Stellenwert hat.

Die Phase-III-Studie TOPGEAR untersuchte den Nutzen von NACRT zusätzlich zur perioperativen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen perioperativen Chemotherapie bei 574 Patient*innen mit resezierbarem Magen- (65%) oder GEJ-Adenokarzinom (35%). Die präoperative Therapie umfasste entweder eine Chemotherapie oder eine Sequenz aus präoperativer Chemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (4500 cGy mit Capecitabin oder 5-FU). Alle Patient*innen erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. NACRT erhöhte signifikant den Anteil an Patient*innen mit pCR (17% vs. 8%) und Tumor-Downstaging, führte jedoch nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (46 Monate

vs. 49 Monate; Hazard-Ratio = 1,05; 95% Konfidenzintervall: 0,83–1,31) oder des progressionsfreien Überlebens (31 Monate vs. 32 Monate). Nebenwirkungen und schwere chirurgische Komplikationen (\geq Grad 3) waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Ergebnisse der TOPGEAR-Studie zeigen, dass die zusätzliche Strahlentherapie zur präoperativen Chemotherapie bei resezierbaren Magen- und GEJ-Karzinomen keinen Überlebensvorteil bietet. In Verbindung mit den Ergebnissen der Neo-AEGIS- und ESOPEC-Studien wird die perioperative Chemotherapie, insbesondere mit FLOT, als Standardbehandlung empfohlen. Die Anwendung der Chemoradiotherapie sollte auf nicht operable Patient*innen beschränkt werden. Zukünftige Analysen könnten spezifische Subgruppen identifizieren, die von NACRT profitieren. Fortschritte in der molekularen Tumorcharakterisierung sowie in der Strahlentherapie und bei chirurgischen Techniken könnten zudem personalisierte Ansätze ermöglichen. ■

Gastrointest Endosc. 2024;100(5):817-828.e5

Comparison of EMR versus endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia and esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis

Fujiyoshi Y, Khalaf K, He T, Tham D, Yuan Y, Calo NC, Grover SC, Teshima CW

Vergleich der EMR mit der endoskopischen Submukosa-Dissektion bei Barrett-Neoplasie und Ösophagus-Adenokarzinom: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Hintergrund und Ziele: Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) sind zwei anerkannte Resektionsstrategien für mit Barrett-Ösophagus assoziierte Neoplasien sowie Ösophagus-Adenokarzinome (esophageal adenocarcinoma, EAC). Es besteht jedoch kein Konsens darüber, mit welchem Verfahren bessere Ergebnisse erzielt werden. Ziel dieser Studie war eine systematische Durchsicht der Evidenz zum Vergleich von EMR und ESD bei der Behandlung von Barrett-Neoplasien und EAC.

Methoden: Recherchiert wurde in 3 Datenbanken (Embase, MEDLINE, Cochrane Central) nach Studien, die bis Ende Oktober 2023 veröffentlicht wurden. Einbezogen wurden Studien, in denen die Wirksamkeit von EMR und ESD bei Barrett-Neoplasie und EAC verglichen wurde. Primäre Endpunkte waren unter anderem En-bloc-, R0- und kurative Resektionen, komplette Remission der Dysplasie (complete remission of dysplasia, CRD) und Lokalrezidive. Zu den sekundären Endpunkten gehörten auch unerwünschte Ereignisse.

Ergebnisse: Die Recherche ergab 905 Datensätze. In die endgültigen Analysen wurden 11 Studien einbezogen. Die Daten zeigten signifikant höhere Raten der En-bloc-Resektion bei ESD (Odds-Ratio [OR] = 31,53; 95% Konfidenzintervall [CI]: 10,02–99,19; $p < 0,01$; 7 Studien). Die Raten der R0-Resektion waren bei ESD signifikant höher (OR = 5,92; 95% CI: 2,75–12,77; $p < 0,01$; 8 Studien). Die Raten der kurativen Resektion waren bei ESD tendenziell höher (OR = 3,49; 95% CI: 0,86–14,14; $p = 0,080$; 4 Studien). Zwischen den CRD-Raten gab es keine signifikanten Unterschiede (OR = 0,92; 95% CI: 0,37–2,26; $p = 0,86$; 3 Studien). Die Lokalrezidiv-Raten waren bei ESD tendenziell niedriger (OR = 0,35; 95% CI:

0,11-1,04; $p = 0,058$; 10 Studien). In Bezug auf unerwünschte Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Raten von Blutungen, Perforationen und postoperativen Strikturen.

Schlussfolgerungen: Diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigt, dass die endoskopische Submukosa-Dissektion (endoscopic submucosal dissection, ESD) höhere Raten der En-bloc-, RO- und kurativen Resektion erzielt, mit einer Tendenz zu niedrigeren Rezidivraten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die ESD eine effektivere Option für die Behandlung von Barrett-Neoplasien und Ösophagus-Adenokarzinomen sein könnte.

Y. Fujiyoshi, Division of Gastroenterology, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, ON, Kanada, E-Mail: yusukefujiyoshi@yahoo.co.jp

DOI: 10.1016/j.gie.2024.06.012 ■

Lancet Oncol. 2024;25(12):1539-1550

Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ARMANI): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

Randon G, Lonardi S, Fassan M, Palermo F, Tamperi S, Giommoni E, Ceccon C, Di Donato S, Fornaro L, Brunetti O, De Vita F, Bittoni A, Chini C, Spallanzani A, Nappo F, Bethaz V, Strippoli A, Latiano T, Cardellino GG, Giuliani F, Morano F, Niger M, Raimondi A, Prisciandaro M, Pircher CC, Sciortino C, Marchesi S, Garattini SK, Airò G, Miceli R, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F

Ramucirumab plus Paclitaxel als Wechsel-Erhaltungstherapie versus Fortsetzung einer Oxaliplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie bei fortgeschrittenem HER2-negativem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ARMANI): eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie

Hintergrund: Paclitaxel plus Ramucirumab wird als Zweitlinientherapie für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs empfohlen. Ziel dieser Studie war die Beurteilung, ob mit einer Wechsel-Erhaltungstherapie oder frühen Zweitlinientherapie mit Paclitaxel plus Ramucirumab bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden als mit der Fortsetzung einer Doublet-Chemotherapie mit Oxaliplatin und Fluoropyrimidin als Erstlinienstrategie.

Methoden: ARMANI war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie, die in 31 Krankenhäusern in Italien durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patient*innen ab 18 Jahren mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 oder 1 und lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, bei denen die Krank-

heit nach einer 3-monatigen Behandlung mit FOLFOX (Leucovorin, Fluorouracil und Oxaliplatin) oder CAPOX (Capecitabin und Oxaliplatin) unter Kontrolle war. Die Patient*innen wurden randomisiert (Verhältnis 1:1) entweder einer Behandlung mit Paclitaxel 80 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 plus Ramucirumab 8 mg/kg an Tag 1 und 15 alle 28 Tage intravenös (Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe) zugewiesen oder der Fortsetzung der ursprünglich begonnenen Oxaliplatin-Doublet-Chemotherapie (FOLFOX oder CAPOX) für weitere 12 Wochen, gefolgt von einer Fluoropyrimidin-Monotherapie als Erhaltungstherapie (Kontrollgruppe). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Gastrektomie (nein vs. ja), Peritonealkarzinose (ja vs. nein) und Lage des Primärtumors (gastroösophagealer Übergang vs. Magen). Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte über ein webbasiertes System mit einem Minimierungsalgorithmus mit Zufallskomponente. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben; die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-Treat-Prinzip. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patient*innen, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten.

Erkenntnisse: Zwischen dem 1. Januar 2017 und dem 2. Oktober 2023 wurden 280 Patient*innen für die Behandlung mit Paclitaxel plus Ramucirumab (Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe; $n = 144$) oder für die Fortsetzung der FOLFOX- bzw. CAPOX-Behandlung (Kontrollgruppe; $n = 136$) randomisiert. Alle Patient*innen waren weiß. 180 (64%) der 280 Patient*innen waren männlich und 100 (36%) weiblich. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43,7 Monaten (Interquartilenabstand [IQR]: 24,0–57,9) wurde bei 253 (90%) von 280 Patient*innen ein progressionsfreies Überleben verzeichnet: bei 131 (91%) von 144 Patient*innen in der Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe und bei 122 (90%) von 136 Patient*innen in der Kontrollgruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,6 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 5,9–7,8) in der Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe und 3,5 Monate (2,8–4,2) in der Kontrollgruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,61; 95% CI: 0,48–0,79; $p = 0,0002$). Die Annahme proportionaler Hazards wurde verletzt; einer Analyse der beschränkten mittleren Überlebenszeit über 24 Monate zufolge betrug das beschränkte mediane progressionsfreie Überleben 8,8 Monate (95% CI: 7,7–9,9) in der Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe und 6,1 Monate (5,0–7,2) in der Kontrollgruppe ($p = 0,0010$). Die häufigsten Therapie-assoziierten Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Neutropenie (37 [26%] Patient*innen in der Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe vs. 13 [10%] in der Kontrollgruppe), periphere Neuropathie (8 [6%] vs. 9 [7%]) und arterielle Hypertonie (9 [6%] vs. 0 Patient*innen). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 28 (20%) von 141 Patient*innen in der Experimentalgruppe und bei 15 (11%) von 135 Patient*innen in der Kontrollgruppe auf; diese Ereignisse waren Therapie-assoziiert bei 2 (1%) Patient*innen in der Wechsel-Erhaltungstherapie-Gruppe (Lungenembolie) und bei 2 (1%) Patient*innen in der Kontrollgruppe (Mukositis und Anämie). Es traten keine Therapie-assoziierten Todesfälle auf.

Interpretation: Eine Wechsel-Erhaltungstherapie mit Paclitaxel und Ramucirumab könnte eine potenzielle Behandlungsstrategie für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sein, die nicht für eine Immuntherapie oder zielgerichtete Wirkstoffe infrage kommen.

F. Pietrantonio, Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Mailand, Italien, E-Mail: filippo.pietrantonio@istitutotumori.mi.it

DOI: 10.1016/s1470-2045(24)00580-1 ■

Ernährung und Adipositas

Gastroenterology. 2024;167(6):1141-1151

The global incident gastrointestinal cancers attributable to suboptimal diets from 1990 to 2018

Li Y, Jia X, Li C, Sun H, Nie S, Giovannucci EL, Liu L

Weltweite Fälle gastrointestinaler Krebserkrankungen, die auf suboptimale Ernährung zurückzuführen sind, von 1990 bis 2018

Hintergrund und Ziele: Der Beitrag von suboptimaler Ernährung zur weltweiten Inzidenz von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts wurde bislang nicht quantifiziert, und diese Studie hatte zum Ziel, ihn zu bewerten.

Methoden: Umfassende Metaanalysen und eine strenge Qualitätsbewertung der Evidenz haben eine Korrelation zwischen suboptimaler Ernährung und 6 Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts und deren Subtypen aufgezeigt. Ein vergleichendes Risikobewertungsmodell wurde verwendet, um die einer suboptimalen Ernährung proportional zuschreibbare Belastung und zuschreibbare Rate von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts zu schätzen, indem die Assoziationsschätzer verwendet wurden. Darüber hinaus wurden die Korrelationen mit dem soziodemografischen Index bewertet.

Ergebnisse: 2018 waren 21,5% (95% Unsicherheitsintervall: 19,1–24,5%) der inzidenten Fälle von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts weltweit auf eine suboptimale Ernährung zurückzuführen, was einem relativ stabilen Anteil seit 1990 entspricht (22,4%; 19,7–25,6%), während sich die absoluten, der Ernährung zuschreibbaren Fälle von 580.862 (510.658–664.076) im Jahr 1990 auf 1.039.877 (923.482–1.187.244) im Jahr 2018 verdoppelt haben. Ein übermäßiger Verzehr von verarbeitetem Fleisch (5,9%; 4,2–7,9%), unzureichender Verzehr von Obst (4,8%; 3,8–5,9%) und unzureichender Verzehr von Vollkornprodukten (3,6%; 2,8–5,1%) waren 2018 die wichtigsten ernährungsbedingten Risikofaktoren, eine Verschiebung gegenüber 1990, als unzureichender Verzehr von nicht-stärkehaltigem Gemüse an dritter Stelle stand. Darüber hinaus wies die Region Mittel- und Osteuropa und Zentralasien sowohl 1990 (31,6%; 27,0–37,4%) als auch 2018 (31,6%; 27,3–36,5%) die höchste Belastung auf, und es wurde eine positive Korrelation ($p < 0,001$) zwischen dem soziodemografischen Index und der zuschreibbaren Inzidenz von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts beobachtet.

Schlussfolgerungen: Obwohl die proportional zuschreibbare Inzidenz von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts relativ stabil bleibt, erlaubt die Verdoppelung der absoluten Fallzahlen von 1990 bis 2018 zusammen mit den Unterschieden in Bezug auf Urbanizität sowie Länder/Regionen Rückschlüsse auf Ernährungsprioritäten und gezieltere Präventionsmaßnahmen.

L. Liu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Ministry of Education Key Lab of Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, E-Mail: liul2012@hust.edu.cn

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.009 ■

JAMA Intern Med. 2024;184(9):1056-1064

Semaglutide vs. tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity

Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, Stucky NL

Semaglutid versus Tirzepatid zur Gewichtsreduzierung bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas

Hintergrund: Obwohl in randomisierten klinischen Studien gezeigt wurde, dass Tirzepatid und Semaglutid das Gewicht reduzieren, liegen noch keine Daten aus direkten Vergleichen bei Populationen mit Übergewicht oder Adipositas vor.

Zielsetzung: Vergleich der Gewichtsreduzierung während der Behandlung und der Häufigkeit gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (adverse events, AEs) bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas, die in einem klinischen Umfeld Tirzepatid oder Semaglutid zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) erhielten.

Design, Setting und Teilnehmende: In dieser Kohortenstudie wurden Erwachsene mit Übergewicht oder Adipositas, die zwischen Mai 2022 und September 2023 mit Semaglutid oder Tirzepatid behandelt wurden, anhand elektronischer Gesundheitsakten (EGA) identifiziert, welche mit Medikamentenabgabe-Informationen einer Gruppe von US-Gesundheitseinrichtungen verknüpft waren. Beurteilt wurden die gewichtsspezifischen Outcomes während der Behandlung bis einschließlich 3. November 2023. Ermittelt wurden Erwachsene mit Übergewicht oder Adipositas und Regelversorgung im Jahr vor dem Behandlungsbeginn, ohne vorherige Einnahme von Glucagon-like-Peptid-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten, mit einer Verordnung innerhalb von 60 Tagen vor Behandlungsbeginn und bekanntem Ausgangsgewicht. Die Analyse wurde am 3. April 2024 abgeschlossen.

Expositionen: Tirzepatid oder Semaglutid in Formulierungen, die für T2D zugelassen sind, On- oder Off-Label.

Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Gewichtsveränderung während der Behandlung in einer durch Propensity-Score-Matching ermittelten Population, bewertet als die Wahrscheinlichkeit einer Gewichtsreduzierung um 5% oder mehr, 10% oder mehr oder 15% oder mehr sowie als prozentuale Gewichtsveränderung nach 3, 6 und 12 Monaten. Die Risiken für gastrointestinale AEs wurden verglichen.

Ergebnisse: Von den 41.222 Erwachsenen, die die Studienkriterien erfüllten (Semaglutid: 32.029; Tirzepatid: 9193), verblieben nach dem Propensity-Score-Matching 18.386 in der Studie. Das Alter betrug im Mittel 52,0 (Standardabweichung [SD] 12,9) Jahre, 12.970 waren weiblich (70,5%), 14.182 waren Weiße (77,1%), 2171 Schwarze (11,8%), 354 asiatischer Abstammung (1,9%), 1679 hatten eine andere oder unbekannte Abstammung, und 9563 (52,0%) hatten T2D. Das Ausgangsgewicht betrug im Mittel 110 kg (SD 25,8 kg). Die Nachbeobachtung wurde bei 5140 Patient*innen (55,9%), die Tirzepatid

erhielten, und 4823 (52,5%), die Semaglutid erhielten, durch Abbruch beendet. Patient*innen, die Tirzepatid erhielten, erreichten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine Gewichtsreduzierung ($\geq 5\%$; Hazard-Ratio [HR] = 1,76, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,68-1,84; $\geq 10\%$; HR = 2,54; 95% CI: 2,37-2,73; und $\geq 15\%$; HR = 3,24; 95% CI: 2,91-3,61). Bei Patient*innen, die Tirzepatid erhielten, waren die Gewichtsveränderungen während der laufenden Behandlung größer nach 3 Monaten (Differenz: -2,4%; 95% CI: -2,5% bis -2,2%), nach 6 Monaten (Differenz: -4,3%; 95% CI: -4,7% bis -4,0%) sowie nach 12 Monaten (Differenz: -6,9%; 95% CI: -7,9% bis -5,8%). Die Raten der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgerungen und Relevanz: In dieser Population von Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas war die Einnahme von Tirzepatid mit einer signifikant stärkeren Gewichtsreduzierung assoziiert als Semaglutid. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Unterschiede hinsichtlich anderer wichtiger Ergebnisse zu verstehen.

N.L. Stucky, Truveta Inc, Bellevue, WA, USA,
E-Mail: nicholass@truveta.com

DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.2525 ■

Obere und mittlere gastrointestinale Blutung

Dig Dis Sci. 2024;69(11):4053-4062

Prophylactic proton pump inhibitors in upper gastrointestinal bleeding: Impact and underprescription in a French multicentric cohort

El Hajj W, Nahon S, Fares E, Quentin V, Grasset D, Arpurt JP, Skinazi F, Vitte RL, Costes L, Remy AJ, Locher C, Macaigne G; ANGH for the SANGHRIA Study Group

Prophylaktische Protonenpumpeninhibitoren bei oberen gastrointestinalen Blutungen: Auswirkungen und Unterverschreibung in einer französischen multizentrischen Kohorte

Hintergrund: Die angemessene Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist und bleibt angesichts des zunehmenden Übergebrauchs ein wichtiges Anliegen. In der Literatur klafft eine Lücke hinsichtlich des Nutzens einer PPI-Prophylaxe und der Folgen einer Unterverschreibung bei Patient*innen mit einem Risiko für obere gastrointestinale Blutungen (upper gastrointestinal bleeding, UGIB).

Ziele: Diese Studie zielt darauf ab, die Charakteristika von Blutungen im Zusammenhang mit der PPI-Einnahme bei Patient*innen mit UGIB zu beschreiben, wobei der Schwerpunkt auf Hochrisiko-Patient*innen liegt, die einen Magenschutz benötigen.

Methoden: Analysiert wurden Daten aus einer französischen multizentrischen Kohorte von Patient*innen mit UGIB. Patient*innen mit und ohne Einnahme von PPI wurden miteinander verglichen, und zwar hinsichtlich der Blutungsursachen und der Ergebnisse von Blutungen im Zusammenhang mit Magengeschwüren (peptic

ulcer disease, PUD). Auch die Rate der PPI-Einnahme und deren Auswirkung auf die Blutungscharakteristika von Hochrisiko-Populationen, die auf Basis internationaler Leitlinien definiert wurden, wurden bewertet.

Ergebnisse: Von den 2497 eingeschlossenen Patient*innen wendeten 31,1% bei Einsetzen einer Blutung einen PPI an. Patient*innen, die PPI anwendeten, wiesen eine signifikant niedrigere Rate an PUD-assoziierten Blutungen auf als solche ohne PPI (24,7% vs. 40,8%, $p < 0,0001$). Ein ähnlicher Unterschied wurde in Hochrisiko-Populationen festgestellt, bei denen nur 40,3% vor Einsetzen einer Blutung einen Magenschutz mit PPI erhielten. Die PPI-Prophylaxe hatte jedoch in der allgemeinen Studienpopulation und in Hochrisiko-Gruppen keinen Einfluss auf die Schwere der Blutungen. Mittels multivariater Analyse wurden das Alter, Komorbiditäten und die Einnahme von mehr als 2 Antithrombotika als Prädiktoren für schwere Blutungen ermittelt.

Schlussfolgerungen: Bei Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) scheint die Rate an blutenden Magengeschwüren niedriger zu sein als ohne deren Anwendung. Aufgrund der Unterverschreibung in Hochrisiko-Gruppen besteht aber der Bedarf einer standardisierten Behandlung, um eine angemessene Anwendung von PPI sicherzustellen.

G. Macaigne, Gastroenterology and Hepatology Department, Groupe Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, Frankreich,
E-Mail: gilles.macaigne@ght-gpne.fr

DOI: 10.1007/s10620-024-08663-8 ■

Endoskopie des oberen GI-Trakts

BMJ. 2024;387:e080340

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists before upper gastrointestinal endoscopy and risk of pulmonary aspiration or discontinuation of procedure: Cohort study

Alkabbani W, Suissa K, Gu KD, Cromer SJ, Paik JM, Bykov K, Hobai I, Thompson CC, Wexler DJ, Patorno E

Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten vor einer Ösophagogastroduodenoskopie und das Risiko einer pulmonalen Aspiration oder eines Untersuchungsabbruchs: Kohortenstudie

Zielsetzung: Es sollte untersucht werden, ob die Einnahme von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten vor einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) im Vergleich zu Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren mit einem erhöhten Aspirationsrisiko oder einem erhöhten Risiko des Abbruchs des Untersuchungsverfahrens verbunden ist.

Studiendesign: Kohortenstudie.

Studiensetting: Zwei anonymisierte kommerzielle US-Gesundheitsdatenbanken.

Teilnehmende Patient*innen: 43.365 Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Typ-2-Diabetes, die innerhalb von 30 Tagen vor einer ÖGD GLP-1-Rezeptoragonisten oder SGLT-2-Inhibitoren anwendeten.

Wichtige Endpunkte: Der primäre Endpunkt war eine pulmonale Aspiration am Tag der Endoskopie oder am Tag danach, definiert mittels Diagnosecodes. Der sekundäre Endpunkt war ein Abbruch der Endoskopie. Die Risikoverhältnisse und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (CIs) wurden nach einer Gewichtung der Feinstratifizierung auf Grundlage des Propensity Scores geschätzt.

Ergebnisse: Nach Berücksichtigung der Gewichtung verwendeten 24.817 Erwachsene (Durchschnittsalter 59,9 Jahre; 63,6% weiblich) einen GLP-1-Rezeptoragonisten und 18.537 (59,8 Jahre; 63,7% weiblich) einen SGLT-2-Inhibitor. Bei den Patient*innen, die GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren anwendeten, betrug das gewichtete Risiko pro 1000 Personen 4,15 bzw. 4,26 für eine pulmonale Aspiration und 9,79 bzw. 4,91 für den Abbruch der Endoskopie. Im Vergleich zur Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren war die Einnahme von GLP-1-Rezeptoragonisten nicht mit einem erhöhten Risiko einer pulmonalen Aspiration verbunden (gepooltes Risikoverhältnis [RR] = 0,98, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,73–1,31), jedoch mit einem höheren Risiko für den Endoskopieabbruch (gepooltes RR = 1,99, 95% CI: 1,56–2,53).

Schlussfolgerungen: In dieser vergleichenden Kohortenstudie wurde bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die innerhalb von 30 Tagen vor einer Ösophagogastroduodenoskopie Glucagon-like Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten erhielten, kein erhöhtes Risiko für eine pulmonale Aspiration beobachtet im Vergleich zu Patient*innen unter Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitoren. Allerdings war die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten mit einem höheren Risiko für einen Endoskopieabbruch verbunden, was möglicherweise auf ein höheres Risiko für eine Retention des Mageninhalts zurückzuführen ist. In Ermangelung von Evidenz aus randomisierten Studien könnten aus diesen Ergebnissen künftige Praxisempfehlungen für das präprozedurale Protokoll für Patient*innen, bei denen eine Endoskopie erforderlich ist, abgeleitet werden.

E. Patorno, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, E-Mail: epatorno@bwh.harvard.edu

DOI: 10.1136/bmj-2024-080340 ■

Morbus Crohn

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(10):1670-1677

KONO-S anastomosis is not superior to conventional anastomosis for the reduction of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease

Tyrode G, Lakkis Z, Vernerey D, Falcoz A, Clairet V, Alibert L, Koch S, Vuitton L

Die KONO-S-Anastomose ist der konventionellen Anastomose bezüglich der Reduzierung postoperativer endoskopischer Rezidive bei Morbus Crohn nicht überlegen

Hintergrund: Die chirurgische Resektionsrate bei Morbus Crohn bleibt auf hohem Niveau. Postoperative Rezidive (POR) zu reduzieren, ist eine Herausforderung. Neben der medikamentösen Therapie kann auch die Anastomosentechnik die POR reduzieren. Ziel dieser Studie war es, die Rate endoskopischer POR nach Kono-S-Anastomose im Vergleich zur standardmäßigen ileokolischen Anastomose zu vergleichen.

Methoden: Die Studie umfasste alle konsekutiv eingeschlossenen M.-Crohn-Patient*innen, bei denen zwischen Februar 2020 und März 2022 nach einer Ileozökalresektion eine Kono-S-Anastomose angelegt wurde. Diese Patient*innen wurden prospektiv nachbeobachtet, und 6–12 Monate nach der Operation wurde eine Koloskopie durchgeführt. Die Patient*innen wurden mit einer historischen Kohorte von Patient*innen verglichen, die im selben Zentrum mit einer konventionellen Anastomose versorgt wurden. Der primäre Endpunkt war ein endoskopisches POR (Rutgeerts-Score \geq i2). Die mit POR in Verbindung stehenden Faktoren wurden mittels univariater und multivariater Analysen bewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 85 Patient*innen eingeschlossen, 30 in die Kono-S-Gruppe und 55 in die Kontrollgruppe. Zu Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf M.-Crohn-Merkmale oder bekannte POR-Risikofaktoren, einschließlich einer vorangegangenen Biologika-Anwendung. Nach 6–12 Monaten unterschied sich die endoskopische POR-Rate der Gruppen nicht signifikant (56,7% in der Kono-S-Gruppe vs. 49,1% in der Kontrollgruppe; $p = 0,50$), ebenso wenig die endoskopische POR nach dem modifizierten Rutgeerts-Score \geq i2b (46,7% in der Kono-S-Gruppe vs. 40% in der Kontrollgruppe; $p = 0,55$). Die Raten für endoskopische POR mit hohem Schweregrad beliefen sich in den Gruppen jeweils auf 23,3% bzw. 18,2%. Die Rate der klinische Rezidive war in beiden Gruppen ähnlich, und es kam zu keiner Rezidivoperation. Gemäß der multivariaten Analyse war die Art der Anastomose nicht mit endoskopischen POR assoziiert (Odds-Ratio [OR] = 1,229; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,461–3,274; $p = 0,68$); die postoperative Behandlung mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor jedoch schon (OR = 0,337; 95% CI: 0,131–0,865; $p = 0,02$).

Schlussfolgerungen: Die Kono-S-Anastomose war nicht mit einer geringeren Rate endoskopischer postoperativer Rezidive assoziiert. Diese Ergebnisse bedürfen der Bestätigung durch prospektive, randomisierte, multizentrische Studien.

L. Vuitton, Department of Gastroenterology and UMR 1098, University Hospital of Besançon, University Bourgogne-Franche-Comté, Besançon, Frankreich, E-Mail: lvuitton@chu-besancon.fr oder lucinevuitton@gmail.com

DOI: 10.1093/ibd/izad214 ■

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(12):2289-2296

Real-world effectiveness and safety of risankizumab in patients with moderate to severe multirefractory Crohn's disease: A Belgian multicentric cohort study

Alsoud D, Sabino J, Franchimont D, Cremer A, Busschaert J, D'Heygere F, Bossuyt P, Vijverman A, Vermeire S, Ferrante M

Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem multirefraktärem Morbus Crohn im klinischen Alltag: eine belgische multizentrische Kohortenstudie

Hintergrund: Da kaum Real-World-Daten zu Risankizumab bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn vorliegen, bewerteten die Autor*innen dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei multirefraktären Patient*innen in Belgien.

Methoden: Daten von konsekutiv eingeschlossenen erwachsenen Patient*innen mit M. Crohn, die vor April 2023 mit der Anwendung von Risankizumab begannen, wurden retrospektiv in 6 belgischen Zentren erhoben. Klinische Remission und klinisches Ansprechen waren über die aus 2 Komponenten bestehenden patientenberichteten Ergebnisse definiert. Das endoskopische Ansprechen war definiert als Verringerung des Ausgangswerts des Simple Endoscopic Scores um $\geq 50\%$. Die beiden Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 24 und/oder 52 bewertet, während das operationsfreie Überleben und die Sicherheit über die gesamte Nachbeobachtungszeit hinweg beurteilt wurden.

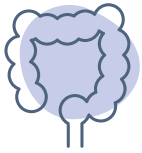
Ergebnisse: Insgesamt wurden 69 Patient*innen eingeschlossen (56,5% weiblich, medianes Alter 37,2 Jahre, 85,5% mit Exposition gegenüber ≥ 4 verschiedenen neuartigen Therapien und 98,6% gegenüber Ustekinumab, 14 mit einem Stoma). In Woche 24 hatten 61,8% (34/55) der Patient*innen ohne ein Stoma ein steroidfreies klinisches Ansprechen und 18,2% (10/55) eine steroidfreie Remission erreicht. In Woche 52 betrug diese Werte 58,2% (32/55) bzw. 27,3% (15/55). Endoskopische Daten lagen bei 32 Patient*innen vor, von denen 50,0% (16/32) innerhalb der ersten 52 Wochen ein endoskopisches Ansprechen erreichten. Die Ergebnisse bei Patient*innen mit einem Stoma waren vergleichbar (steroidfreies klinisches Ansprechen 42,9% und steroidfreie Remission 14,3%). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68,3 Wochen setzten 18,8% (13/69) der Patient*innen Risankizumab ab und bei 20,3% (14/69) wurden M.-Crohn-assoziierte Darmresektionen durchgeführt. Das geschätzte operationsfreie Überleben in Woche 52 betrug 75,2%. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Schlussfolgerungen: In dieser Real-Life-Kohorte multirefraktärer Patient*innen mit Morbus Crohn führte Risankizumab wirksam zu klinischer Remission und

endoskopischem Ansprechen. Risankizumab war gut verträglich und Sicherheitssignale wurden nicht festgestellt.

M. Ferrante, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: marc.ferrante@uzleuven.be

DOI: 10.1093/ibd/izad315 ■



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(7):921-933

A personalised algorithm predicting the risk of intravenous corticosteroid failure in acute ulcerative colitis

Croft A, Okano S, Hartel G, Lord A, Walker G, Tambakis G, Radford-Smith G

Personalisierter Algorithmus, um das Risiko eines ausbleibenden Ansprechens auf intravenöse Kortikosteroide bei akuter Colitis ulcerosa vorherzusagen

Hintergrund: Ein Schub einer akuten Colitis ulcerosa (CU) stellt einen wichtigen Wendepunkt im Krankheitsverlauf von Patient*innen dar.

Ziele: Ableitung eines personalisierten Algorithmus, um Patient*innen mit hohem Risiko für ein Nichtansprechen auf Kortikosteroide anhand von Variablen, die bei der Vorstellung im Krankenhaus vorliegen, zu identifizieren – unter Anwendung einer großen Datenbank mit prospektiv erhobenen Daten von Patient*innen mit akuter CU und von Techniken, die auf maschinellem Lernen basieren.

Methoden: Die Autor*innen analysierten Daten von 682 aufeinanderfolgenden Fällen akuter CU-Erkrankungen. Sie verwendeten ein Elastic-Net-Modell mit Akaike-Informationskriterien, um Variablen basierend auf den ersten 419 akuten CU-Fällen (1996–2017) auszuwählen. Unter Verwendung logistischer Regressionsmodelle kopierten sie 2 Algorithmen zur Risikobewertung, mit und ohne Verwendung weiterer endoskopischer Variablen. Diese Risiko-Scores validierten sie in getrennten Kohorten mit 181 (2018–2022) und 82 (2015–2022) akuten CU-Fällen.

Ergebnisse: Der partielle Risk-of-Rescue(ROR)-Score (Risiko einer Notfalltherapie) umfasste die Daten für orale Kortikosteroidbehandlung, Stuhlgang $\geq 6/24$ h, Albumin, CRP ≥ 12 mg/ml und \log_{10} CRP bei Krankenhauseinweisung. Der vollständige ROR-Score berücksichtigte dieselben Variablen, ergänzt um den endoskopischen Mayo-Subscore und das Ausmaß der Erkrankung. Die AUCs in der Haupt-Validierungskohorte betragen 0,76 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,69–0,83) für den partiellen und 0,78 (95% CI: 0,71–0,85) für den vollständigen ROR-Score.

Schlussfolgerungen: Diese pragmatischen personalisierten Risiko-Scores (abrufbar unter www.severecolitis.com) weisen vergleichsweise starke Leistungsmerkmale und hohen Bedienkomfort auf, was die Identifizierung von Patient*innen mit hohem Risiko für ein Nichtansprechen auf Kortikosteroide vor oder nach einer endoskopischen Beurteilung ermöglicht. Die Risiko-Scores für

Notfalltherapie haben das Potenzial, konventionelle Behandlungsparadigmen für akute Colitis ulcerosa zu stellen, denn damit lassen sich Patient*innen identifizieren, die von einer frühzeitigen Notfalltherapie oder der Teilnahme an relevanten klinischen Studien profitieren könnten.

A. Croft, Department of Gastroenterology and Hepatology, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, QLD, Australien,
E-Mail: anthony.croft2@health.qld.gov.au

DOI: 10.1111/apt.18190 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(9):1875-1884

Does surgery before pregnancy in women with inflammatory bowel disease increase the risk of adverse maternal and fetal outcomes? A Danish national cohort study

Friedman S, Nielsen J, Qvist N, Knudsen T, Kjeldsen J, Sønnichsen-Dreehsen AS, Nørgård BM

Erhöht eine Operation vor einer Schwangerschaft bei Frauen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung das Risiko unerwünschter Outcomes für Mütter und Föten? Eine dänische nationale Kohortenstudie

Einführung: Bis zu 15% der Frauen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (CU) unterziehen sich vor einer Schwangerschaft einer Darmoperation, doch ist die Datenlage zum Outcome von Schwangerschaften in dieser Population dürftig. Ziel der Autor*innen war es, die mütterlichen/fötalen Outcomes bei Frauen mit M. Crohn oder CU zu untersuchen, die sich vor einer Schwangerschaft einer Operation unterzogen hatten.

Methoden: In diese landesweite Studie schlossen die Autor*innen alle Schwangerschaften von Frauen mit M. Crohn oder CU von 1997 bis 2022 ein und untersuchten 6 Kategorien von Operationen bei M. Crohn und CU vor der Schwangerschaft. Mehrstufige logistische Regression wurde angewendet, um rohe und angepasste Odds-Ratios (aOR) mit 95% Konfidenzintervallen (95% CI) für das Risiko für Komplikationen bei der Schwangerschaft und beim Nachwuchs von vorher operierten Frauen versus vorher nicht operierten zu berechnen.

Ergebnisse: Es gab 833 Schwangerschaften bei CU bzw. 3150 bei M. Crohn mit vorheriger Operation und 12.883 Schwangerschaften bei CU bzw. 6972 bei M. Crohn ohne Operation. Bei CU war eine vorherige Operation mit Kaiserschnitt (Sectio) assoziiert (ileoanaler Pouch: aOR = 20,03 [95% CI: 10,33–38,83], endständige Ileostomie: aOR = 8,55 [6,10–11,98]; doppelläufige (protektive) Ileostomie: aOR = 38,96 [17,05–89,01]) sowie mit Frühgeburt (aOR = 2,25 [1,48–3,75]; 3,25 [2,31–4,59] bzw. 2,17 [1,17–4,00]). Bei M. Crohn und vorheriger Darmoperation war das Risiko für eine Sectio (aOR = 1,94 [1,66–2,27]), eine Frühgeburt (aOR = 1,30 [1,04–1,61]) und einen niedrigen 5-Minuten-Apgar (aOR = 1,95 [95% CI: 1,07–3,54]) erhöht und für eine frühzeitige Membranruptur (aOR = 0,68 [0,52–0,89]) erniedrigt. Bei M. Crohn mit ausschließlich vorheriger perianaler Operation war das Risiko für eine Sectio (aOR = 3,02 [2,31–3,95]) erhöht und das Risiko einer Hypertonie/Präeklampsie/Eklampsie in der Schwangerschaft (aOR = 0,52 [0,30–0,89]) erniedrigt.

Diskussion: Angehörige der Fachkreise sollten wissen, dass bei Patientinnen, die vor einer Schwangerschaft in Zusammenhang mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa operiert wurden, die Wahrscheinlichkeit eines Kaiserschnitts und bestimmter perinataler Komplikationen erhöht ist.

S. Friedman, Gastroenterology Division, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA, E-Mail: sfriedman1@tuftsmedicalcenter.org

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002732 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(11):2280-2290

Sex-related differences in the phenotype and course of inflammatory bowel disease: SEXEII study of ENEIDA

Gargallo-Puyuelo CJ, Ricart E, Iglesias E, de Francisco R, Gisbert JP, Taxonera C, Mañosa M, Aguas Peris M, Navarrete-Muñoz EM, Sanahuja A, Guardiola J, Mesonero F, Rivero Tirado M, Barrio J, Vera Mendoza I, de Castro Parga L, García-Planella E, Calvet X, Martín Arranz MD, García S, Sicilia B, Carpio D, Domenech E, Gomollón F; ENEIDA registry of GETECCU

Geschlechtsbezogene Unterschiede beim Phänotyp und Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung: die SEXEII-Studie von ENEIDA

Hintergrund und Ziele: Der Einfluss des Geschlechts von Patient*innen auf das Krankheitsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) ist unzureichend untersucht. Ziel dieser Studie war es, potenzielle Ungleichheiten zwischen den Geschlechtern in Bezug auf Phänotyp und Progression der CED zu untersuchen.

Methoden: Die Autor*innen führten eine multizentrische Beobachtungsstudie durch, in die Patient*innen mit Morbus Crohn (M. Crohn) oder Colitis ulcerosa (CU) aus dem spanischen Register „Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales (ENEIDA)“ eingeschlossen wurden. Die Daten wurden im Juli 2021 extrahiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 51.595 Patient*innen mit CED eingeschlossen, darunter 52% Männer, und 25.947 hatten M. Crohn. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Diagnosestellung betrug 9 Jahre bei Männern und 10 Jahre bei Frauen. Bei M. Crohn war weibliches Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für einen mittleren Erkrankungsbeginn (Alter: 17–40 Jahre) (relatives Risikoverhältnis = 1,45; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,31–1,62), späteren Erkrankungsbeginn (Alter > 40 Jahre) (relatives Risikoverhältnis = 1,55; 95% CI: 1,38–1,73), ausschließliche Beteiligung des Kolons (Odds-Ratio [OR] = 1,24; 95% CI: 1,14–1,34), einen entzündlichen Verlauf (OR = 1,14; 95% CI: 1,07–1,21) und für extraintestinale Manifestationen (OR = 1,48; 95% CI: 1,38–1,59). Allerdings war weibliches Geschlecht ein Schutzfaktor für die Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts (OR = 0,84; 95% CI: 0,79–0,90), penetrierenden Verlauf (OR = 0,76; 95% CI: 0,70–0,82), perianale Manifestation (OR = 0,77; 95% CI: 0,71–0,82) und Komplikationen (OR = 0,73; 95% CI: 0,66–0,80). Bei Colitis ulcerosa war weibliches Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für extraintestinale Manifestationen (OR = 1,48;

95% CI: 1,26–1,61). Allerdings war weibliches Geschlecht ein unabhängiger Schutzfaktor für das Auftreten der Erkrankung ab einem Alter von 40 Jahren (relatives Risikoverhältnis = 0,76; 95% CI: 0,66–0,87), linksseitige Beteiligung des Kolons (relatives Risikoverhältnis = 0,72; 95% CI: 0,67–0,78), ausgedehnte Beteiligung des Kolons (relatives Risikoverhältnis = 0,59; 95% CI: 0,55–0,64) und abdominale Operationen (OR = 0,78; 95% CI: 0,69–0,88).

Schlussfolgerungen: Bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist ein Sexualdimorphismus festzustellen. Das Geschlecht der Betroffenen sollte beim klinischen Management der Erkrankung berücksichtigt werden.

C.J. Gargallo-Puyuelo, Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Lozano Blesa, Saragossa, Spanien, E-Mail: cjgargallo@salud.aragon.es

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.05.013 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(11):981-96

Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): An open-label, multicentre, randomised controlled trial

Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, Boyd K, Pena R, Burrell K, Rosella O, Proud D, Brouwer R, Gorelik A, Liew D, Connell WR, Wright EK, Taylor KM, Pudipeddi A, Sawers M, Christensen B, Ng W, Begun J, Radford-Smith G, Garg M, Martin N, van Langenberg DR, Ding NS, Beswick L, Leong RW, Sparrow MP, De Cruz P

Intensivierte versus Standarddosis-Induktionstherapie mit Infliximab bei schwerer akuter steroidrefraktärer Colitis ulcerosa (PREDICT-UC): eine unverblindete, randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie

Hintergrund: Die optimale Dosierungsstrategie für Infliximab bei schwerer akuter steroidrefraktärer Colitis ulcerosa (acute severe ulcerative colitis, ASUC) ist nicht bekannt. Die Autor*innen verglichen bei ASUC-Patient*innen Rescue-Strategien mit intensivierter Infliximab-Dosierung mit Infliximab in Standarddosierung und untersuchten Erhaltungstherapien nach der Infliximab-Induktion.

Methoden: In dieser unverblindeten, randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie wurden gegen intravenöse Steroidtherapie refraktäre ASUC-Patient*innen ab 18 Jahren aus 13 australischen Krankenhäusern der Tertiärversorgung nach dem Zufallsprinzip (1:2) einer Behandlung mit einer Initialdosis von 10 mg/kg Infliximab oder 5 mg/kg Infliximab zugewiesen (Randomisierung 1). Die Zuteilung erfolgte mittels Block-Randomisierung und wurde nach Thiopurin-Exposition in der Vorgeschichte und nach Studienzentrum stratifiziert, wobei die verdeckte Zuteilung durch computergenerierte Randomisierung erhalten blieb. Die Patient*innen in der Gruppe unter 10 mg/kg (intensivierte Induktionsstrategie [IIS]) erhielten eine zweite Dosis an Tag 7 bzw. früher zum Zeitpunkt des Nichtansprechens; alle Patient*innen in der Gruppe, die 5 mg/kg erhielt, wurden zwischen Tag 3 und Tag 7 erneut randomisiert (1:1; Randomisierung 2), und zwar entweder in die Gruppe für die Stan-

dard-Induktionsstrategie (SIS) oder die Gruppe für die akzelerierte Induktionsstrategie (AIS). Somit wurden insgesamt 3 Induktionsgruppen untersucht. Die Patient*innen in der SIS-Gruppe erhielten 5 mg/kg Infliximab in Woche 0, 2 und 6, und bei Nichtansprechen eine zusätzliche Dosis von 5 mg/kg zwischen Tag 3 und 7. Die Patient*innen in der AIS-Gruppe erhielten 5 mg/kg Infliximab in Woche 0, 1 und 3, und bei Nichtansprechen in Woche 1 eine auf 10 mg/kg erhöhte Dosis an Tag 3 und 7. Der primäre Endpunkt war ein klinisches Ansprechen bis Tag 7 (Lichtinger-Score < 10 mit Senkung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, Verbesserung der Rektalblutung, und auf ≤ 4 Stuhlgänge pro Tag verringerte Stuhlfrequenz). Die sekundären Endpunkte dienten zur Beurteilung der Ergebnisse bis Tag 7 und die explorativen Ergebnisse zum Vergleich der Induktionsschemata bis Monat 3. Ab Monat 3 wurde anhand der Therapievorgeschichte eine Erhaltungstherapie ausgewählt, und zwar Thiopurin-Monotherapie, Kombinationstherapie mit Infliximab und Thiopurin, oder Infliximab-Monotherapie, mit Follow-up im Rahmen einer Kohortenstudie bis Monat 12. Zur Analyse wurde die Intention-to-Treat-Population herangezogen.

Erkenntnisse: Zwischen dem 20. Juli 2016 und dem 24. September 2021 wurden 138 Patient*innen randomisiert (63 Frauen [46%] und 75 Männer [54%]); 46 erhielten als Initialdosis 10 mg/kg Infliximab und 92 erhielten 5 mg/kg Infliximab. Nach der Randomisierung 1 beobachtete das Autorenteam keinen signifikanten Unterschied beim Anteil der Patient*innen mit klinischem Ansprechen bis Tag 7 zwischen der Gruppe unter 10 mg/kg und den Gruppen unter 5 mg/kg (30/46 [65%] vs. 56/92 [61%], $p = 0,62$; um Thiopurin-Behandlung in der Vorgeschichte angepasstes Risikoverhältnis: 1,06 [95% Konfidenzintervall: 0,94–1,20], $p = 0,32$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den sekundären Endpunkten, einschließlich der Zeit bis zum klinischen Ansprechen oder zur Veränderung des Lichtiger-Scores im Vergleich zum Ausgangswert bis Tag 7. Bei 2 Patient*innen unter 10 mg/kg Infliximab wurde innerhalb der ersten 7 Tage eine Kolektomie durchgeführt, in der Gruppe unter 5 mg/kg trat kein solcher Fall auf ($p = 0,21$). Es traten 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 3 Patient*innen sowohl in der Gruppe unter 10 mg/kg als auch in der Gruppe unter 5 mg/kg auf. Nach der Randomisierung 2 unterschieden sich beim Vergleich der Gruppen die Anteile derjenigen Patient*innen mit klinischem Ansprechen an Tag 14 (34/46 [74%] in der IIS-Gruppe, 35/48 [73%] in der AIS-Gruppe und 30/44 [68%] in der SIS-Gruppe, $p = 0,81$), mit klinischer Remission in Monat 3 (23 [50%], 25 [52%], 21 [48%], $p = 0,92$), mit steroidfreier Remission in Monat 3 (19 [41%], 20 [42%], 18 [41%], $p = 1,0$), endoskopischer Remission in Monat 3 (21 [46%], 22 [46%], 21 [48%], $p = 0,98$), und mit Kolektomie in Monat 3 (3/45 [7%], 9/47 [19%], 5/43 [12%], $p = 0,20$) nicht signifikant. Zwischen Tag 8 und Monat 3 lag der Anteil der Patient*innen mit mindestens einem möglicherweise mit Infliximab assoziierten unerwünschten Ereignis in Form einer Infektion bei 2 von 46 (4%) in der IIS-Gruppe, bei 8 von 48 (17%) in der AIS-Gruppe und bei 8 von 44 (18%) in SIS-Gruppe ($p = 0,082$). Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Interpretation: Infliximab ist eine sichere und wirksame Rescue-Therapie bei schwerer akuter Colitis ulcerosa (ASUC). Bei steroidrefraktärer ASUC war eine Initialdosis von 10 mg/kg Infliximab einer Initialdosis von 5 mg/kg Infliximab hinsichtlich des klinischen Anspre-

chens bis Tag 7 nicht überlegen. Der Vergleich von intensivierten, akzelerierten und Standard-Induktionsschemata ergab keine signifikanten Unterschiede im klinischen Ansprechen bis Tag 14 oder in den Remissions- oder Kolektomieraten bis Monat 3.

P. De Cruz, Department of Gastroenterology, Austin Health, Melbourne, VIC, Australien, E-Mail: p.deacruz@unimelb.edu.au

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00200-0 ■

N Engl J Med. 2024;391(12):1119–29

Phase 2 trial of anti-TL1A monoclonal antibody tulisokibart for ulcerative colitis

Sands BE, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Rubin DT, Laurent O, Luo A, Nguyen DD, Lu J, Yen M, Leszczyszyn J, Kempinski R, McGovern DPB, Ma C, Ritter TE, Targan S; ARTEMIS-UC Study Group

Phase-II-Studie mit monoklonalem TL1A-Antikörper Tulisokibart bei Colitis ulcerosa

Hintergrund: Der monoklonale Antikörper Tulisokibart ist ein Tumor-Nekrose-Faktor-like Ligand 1A (TL1A), das sich in der Entwicklung für die Behandlung der mittel- bis hochgradig aktiven Colitis ulcerosa befindet. Dazu wurde ein diagnostischer Gentest zum Identifizieren derjenigen Patient*innen entwickelt, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf die Therapie ansprechen.

Methoden: Das Autorenteam randomisierte Patient*innen mit Colitis ulcerosa unter Glukokortikoid-Abhängigkeit oder bei denen eine herkömmliche oder neuartige Therapie versagt hatte, entweder für die Verabreichung von Tulisokibart (1000 mg an Tag 1 und 500 mg in Woche 2, 6 und 10) oder von Placebo. In Kohorte 1 waren Patient*innen unabhängig vom per Test ermittelten Status der Ansprechwahrscheinlichkeit. In Kohorte 2 waren nur Patient*innen mit positivem Testergebnis, d. h. solche, bei denen ein Ansprechen wahrscheinlich war. Die Primäranalyse wurde in Kohorte 1 durchgeführt; der primäre Endpunkt war eine klinische Remission in Woche 12. Patient*innen aus den Kohorten 1 und 2 mit positivem Testergebnis, also mit wahrscheinlichem Ansprechen, wurden in vorab festgelegten Analysen kombiniert.

Ergebnisse: In Kohorte 1 wurden insgesamt 135 Patient*innen randomisiert. In der Gruppe unter Tulisokibart hatte ein signifikant höherer Prozentsatz eine klinische Remission als in der Placebo-Gruppe (26% vs. 1%; Differenz: 25 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: 14–37; $p < 0,001$). In Kohorte 2 wurden insgesamt 43 Patient*innen randomisiert. Insgesamt wurden 75 Patient*innen mit positivem Testergebnis (wahrscheinliches Ansprechen) aus den beiden Kohorten randomisiert. Von den Patient*innen mit positivem Testergebnis (wahrscheinliches Ansprechen, Kohorte 1 und 2 kombiniert) trat in der Gruppe unter Tulisokibart eine klinische Remission bei einem höheren Prozentsatz auf als in der Gruppe unter Placebo (32% vs. 11%; Differenz: 21 Prozentpunkte; 95% CI: 2–38; $p = 0,02$). Bei allen eingeschlossenen Patient*innen war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der Tulisokibart-Gruppe und in der Placebo-Gruppe ähnlich; dabei waren die unerwünschten Ereignisse leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Schlussfolgerungen: In dieser Kurzstudie war Tulisokibart bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa signifikant wirksamer zur Induktion einer klinischen Remission als Placebo.

B.E. Sands, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: bruce.sands@mssm.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2314076 ■

EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Peter Hasselblatt

TL1A – neuer Therapieansatz für CED

Innovative Therapien zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) basieren wesentlich auf der Hemmung pro-inflammatorischer Zytokine, des Lymphozyten-Trafficking oder der Aktivierung des Immunsystems, z. B. durch JAK-Inhibitoren. Die Hemmung des pro-inflammatorischen Zytokins Tumor-Nekrose-Faktor-like Ligand 1a (TL1A) stellt hierfür einen neuen und besonders vielversprechenden Ansatz dar. TL1A ist ein Zytokin der TNF-Superfamilie und entfaltet seine Wirkung nach Bindung an den Death Rezeptor 3 (DR3). TL1A wird im entzündeten Darm exprimiert und aktiviert das angeborene Immunsystem synergistisch mit IL-23 sowie das adaptive Immunsystem und die nachfolgende Freisetzung von TNF und IFN- γ durch T-Lymphozyten. Zudem begünstigt TL1A die Fibroseentstehung. Derzeit werden mehrere monoklonale Antikörper gegen TL1A in klinischen Studien zur CED-Therapie untersucht. In 2 Phase-II-Studien mit dem Antikörper RVT-3101 konnte bei guter Verträglichkeit eine gute Wirksamkeit im Rahmen der Induktionstherapie bei Colitis ulcerosa gezeigt werden (TUSCANY-Studien). Die Substanz wird derzeit in Phase-III-Studien zur Behandlung der Colitis und des Morbus Crohn weiter untersucht. In der hier vorgestellten ARTEMIS-UC-Studie wurde hingegen die Wirksamkeit des monoklonalen TL1A-Antikörpers Tulisokibart (PRA23) zur Behandlung der Colitis ulcerosa im Rahmen einer Phase-II-Studie untersucht und die Ergebnisse einer Induktionstherapie nach 12 Wochen berichtet. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 26% der mit Tulisokibart behandelten Patient*innen im Vergleich zu (bemerkenswerten) 1% unter Placebo eine klinische Remission bei sehr guter Verträglichkeit. Leider sind die Daten zur Erhaltungstherapie nicht Bestandteil dieser Arbeit, sodass die langfristige Wirksamkeit noch unklar bleibt. Es stellt sich zudem die Frage, ob eine Hemmung von TL1A auch nach Versagen einer TNF-Antikörpertherapie sinnvoll und wirksam ist. In ARTEMIS-UC war lediglich etwa die Hälfte der Patient*innen Biologika-vorbehandelt, sodass aufgrund der geringen Fallzahlen hierzu bisher keine Aussagen möglich sind. Interessanterweise wurde in das Studienprogramm aber auch ein explorativer Biomarker integriert, anhand dessen Patient*innen mit höherer Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens identifiziert werden sollten. Auch in dieser Kohorte waren die Remissionsraten unter Tulisokibart höher als unter Placebo. Es bleibt aber unklar, ob dieser Biomarker wirklich geeignet ist, Patient*innen mit höherer Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens zu identifizieren. Es ist aber sehr zu begrüßen, dass solche Ansätze

einer personalisierten Medizin bereits in einem frühen Stadium klinischer Studien zum Einsatz kommen, da sie mittelfristig die Therapiealgorithmen wesentlich beeinflussen könnten. Vor dem Hintergrund der laufenden Studien darf man daher die weiteren Ergebnisse zur Wirksamkeit einer TL1A-Inhibition zur Therapie von CED mit Spannung erwarten. ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(12):2480-2492

Comparative risk of serious infection with vedolizumab versus anti-tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease: Results from nationwide Swedish registers

Karlqvist S, Sachs MC, Eriksson C, Cao Y, Montgomery S, Ludvigsson JF, Olén O, Halfvarson J; SWIBREG Study Group

Vergleichendes Risiko schwerer Infektionen unter Vedolizumab versus Anti-Tumor-Nekrose-Faktor bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung: Ergebnisse aus landesweiten Registern in Schweden

Einführung: Ziel der Autor*innen war die Untersuchung des Risikos schwerer Infektionen bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED), die mit Vedolizumab behandelt wurden, im Vergleich zu jenen, die mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) behandelt wurden und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Methoden: In dieser schwedischen Kohortenstudie wurden Behandlungen aus landesweiten Gesundheitsregistern ermittelt. Die Autor*innen verwendeten eine Cox-Regressionsanalyse mit Kohorten, die mittels Propensity Scores gematcht worden waren, um Hazard-Ratios (HRs) für schwere Infektionen, definiert als Infektionen, die eine stationäre Aufnahme erforderten, zu schätzen.

Ergebnisse: Im Rahmen von 1376 Behandlungen bei Morbus Crohn betrug die Rate schwerer Infektionen pro 100 Personenjahre (PJ) 5,18 (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,98-6,63) unter Vedolizumab versus 3,54 (95% CI: 2,50-4,85) unter Anti-TNF; HR = 1,72 (95% CI: 1,12-2,65). Dies ist zum Teil durch mehr gastrointestinale Infektionen zu erklären. Im Vergleich zur Rate von 0,75/100 PJ (95% CI: 0,59-0,92) in einer gematchten Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung zeigte sich unter Vedolizumab ein höheres Risiko (HR = 7,00; 95% CI: 5,04-9,72). Im Rahmen von 1294 Behandlungen bei Colitis ulcerosa betrug die entsprechenden Raten 3,74/100 PJ (95% CI: 2,66-5,11) unter Vedolizumab versus 3,42/100 PJ (95% CI: 2,31-4,89) unter Anti-TNF; HR = 0,80 (95% CI: 0,47-1,36) in den ersten 1,1 Jahren und HR = 2,03 (95% CI: 0,65-6,32) nach 1,1 Jahren (wegen nicht-proportionaler Hazards verkürzt). Auf Pneumonie entfielen 40% aller Infektionen unter Anti-TNF, während bei den Behandlungen mit Vedolizumab kein Fall beobachtet wurde. Im Vergleich zur Rate von 0,69/100 PJ (95% CI: 0,53-0,87) in einer gematchten Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung zeigte sich unter Vedolizumab eine Hazard-Ratio von 5,45 (95% CI: 3,67-8,11).

Diskussion: Vedolizumab war im Vergleich zu Anti-Tumor-Nekrose-Faktor bei Morbus Crohn, aber nicht bei Colitis ulcerosa mit einem erhöhten Risiko schwerer

Infektionen assoziiert. Dennoch schien sich das Spektrum schwerer Infektionen zwischen den Arzneimitteln zu unterscheiden. Die Erkenntnisse unterstreichen, dass es in der klinischen Praxis wichtig ist, das Infektionsrisiko und Sicherheitsprofil der beiden Therapien zu kennen.

S. Karlqvist, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Schweden, E-Mail: sara.karlqvist@regionorebrolan.se

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002961 ■

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(12):2335-2346

Extended induction and prognostic indicators of response in patients treated with mirikizumab with moderately to severely active ulcerative colitis in the LUCENT trials

D'Haens G, Higgins PDR, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Lee S, Moses RE, Redondo I, Escobar R, Hunter Gibble T, Keohane A, Morris N, Zhang X, Arora V, Kobayashi T

Erweiterte Induktionstherapie und prognostische Indikatoren für das Ansprechen von Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa unter Mirikizumab in den LUCENT-Studien

Hintergrund: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab, einem gegen p19 gerichteten, monoklonalen Anti-Interleukin-23-Antikörper, bei mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa wurde bereits gezeigt. In dieser Studie wurden das klinische Ansprechen, Charakteristika zu Studienbeginn und der klinische Status bei Patient*innen untersucht, die bis Woche (W) 12 der Induktion nicht ansprechen und dann eine erweiterte Induktionstherapie erhielten.

Methode: Patient*innen, die auf intravenöses (i.v.) Mirikizumab 300 mg alle 4 Wochen bis W12 nicht ansprechen, erhielten 3 zusätzliche 300-mg-Dosen i.v. im Abstand von jeweils 4 Wochen. W4-Responder erhielten Mirikizumab 200 mg subkutan alle 4 Wochen bis W52. Patient*innen, die bis W12, aber anschließend nicht mehr ansprechen, erhielten eine Rescue-Therapie mit 300 mg i.v. alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen). Ein logistisches Regressionsmodell wurde für Patient*innen ohne klinisches Ansprechen bis W12 angewendet, um Charakteristika zu Studienbeginn, Wirksamkeitsparameter in W12 und potenzielle Prognosefaktoren für das klinische Ansprechen in W24 zu bestimmen.

Ergebnisse: Von den Patient*innen, die während der Induktion kein klinisches Ansprechen erreichten, sprachen 53,7% nach der erweiterten Induktion an. Nach 52 Wochen erreichten 72,2% ein klinisches Ansprechen, 43,1% eine endoskopische und 36,1% eine klinische Remission. Von den Patient*innen, die während der Induktion, aber anschließend nicht mehr ansprechen, erreichten 63,2% nach Erhalt der Rescue-Therapie ein symptomatisches Ansprechen und 36,8% eine Remission. Keine vorherige Behandlung mit Biologika oder Tofacitinib, keine Immunmodulatoren zu Studienbeginn, Alter über 40 Jahre und Verbesserung des modifizierten Mayo-Scores in W12 waren positiv mit einem Ansprechen auf eine erweiterte Induktion assoziiert. Mit 38,3% Therapie-assoziierten

unerwünschten Ereignissen, meist mild, war das Sicherheitsprofil mit dem der anfänglichen Induktion vergleichbar.

Schlussfolgerung: Mit einer „erweiterten Induktion“ erreichten insgesamt 80,3% der mit Mirikizumab behandelten Patient*innen ein klinisches Ansprechen bis Woche 24. Potenzielle Prognosefaktoren für das Ansprechen umfassen Schweregrad der Erkrankung, Krankheitsphänotyp, C-reaktives Protein und vorherige Biologika-Therapie.

G. D'Haens, Department of Gastroenterology, Inflammatory Bowel Disease Centre, Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1093/ibd/izae004 ■

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(12):2297-2305

Vestergaard T, Holm Meiltoft I, Julsgaard M, Bek Helming R, Friedman S, Kelsen J

Frühgeburt und Kortikosteroid-Exposition in utero sind mit einem erhöhten Infektionsrisiko bei Kindern von Müttern mit CED assoziiert

Hintergrund: Kortikosteroide, Thiopurine und Biologika können in der Schwangerschaft von Frauen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) eine Rolle spielen und sich potenziell auf das sich entwickelnde fötale Immunsystem auswirken. Die Autor*innen wollten das Risiko schwerer Infektionen bei Kindern, stratifiziert nach In-utero-Exposition gegenüber Biologika und Immunmodulatoren oder Begleittherapie mit Kortikosteroiden, untersuchen.

Methoden: Alle Einlingsschwangerschaften bei CED zwischen 2008 und 2022 in einem dänischen Tertiärzentrum für CED wurden eingeschlossen. Nach Durchsicht der Krankenakten wurden demografische Angaben von Müttern und Kindern, Krankheitsaktivität bei Müttern, medizinische Behandlung vor der Geburt und Infektionen im Säuglingsalter, die zu einer stationären Aufnahme führten, erfasst.

Ergebnisse: Bei 602 Lebendgeburten (99,0%) verzeichneten die Autor*innen folgende Exposition gegenüber Therapien vor der Geburt: Biologika-Monotherapie (n = 61; 10,2%), Thiopurine (n = 110; 17,9%), Biologika und begleitend Thiopurine (n = 63; 10,3%) sowie Kontrollen (d. h. keine Behandlung mit Biologika und/oder Thiopurinen; n = 369; 60,6%). Frühgeburt (< 37 Schwangerschaftswochen) und systemische Steroidgabe im dritten Trimester waren mit einem erhöhten Risiko schwerer Infektionen bei den Kindern unmittelbar nach der Geburt assoziiert (relatives Risiko = 17,5; 95% Konfidenzintervall [CI]: 7,8–39,8; p < 0,001 bzw. relatives Risiko = 4,8; 95% CI: 1,5–12,7; p = 0,003). Eine intrauterine Exposition gegenüber Biologika oder Kombinationsbehandlung war im Vergleich zu Kontrollen nicht mit einem statistisch signifikant höheren Risiko schwerer Infektionen assoziiert; allerdings zeigte sich in den Analysen unter Kombinationsbehandlung eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko.

Schlussfolgerung: Frühgeburt und systemische Gabe von Kortikosteroiden spät in der Schwangerschaft

sind erhebliche Risikofaktoren für schwere Infektionen bei Kindern von Müttern mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

T. Vestergaard, Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark, E-Mail: theakalender@gmail.com

DOI: 10.1093/ibd/izad316 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(11):2267-2274

The natural history after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: A population-based cohort study from the United States

Barnes EL, Desai A, Hashash JG, Farraye FA, Kochhar GS

Der natürliche Verlauf nach Anlage eines ileoanal Pouches bei Colitis ulcerosa: eine populationsbasierte Kohortenstudie aus den Vereinigten Staaten

Einführung: Die Datenlage zum natürlichen Verlauf nach Anlage eines ileoanal Pouches (ileal pouch-anal anastomosis, IPAA) bei Colitis ulcerosa (CU) ist begrenzt. Diese Studie zielte hauptsächlich auf die Identifizierung von 4 wichtigen Outcomes im natürlichen Verlauf nach IPAA innerhalb von 1, 3, 5 und 10 Jahren ab: Inzidenz von Pouchitis, Crohn-ähnlicher Erkrankung des Pouches, der Anwendung neuartiger Therapien nach IPAA und des Pouchversagens mit erforderlicher Exzision in einem Netzwerk elektronischer Gesundheitsakten.

Methoden: Die Autor*innen führten eine retrospektive Kohortenstudie in TriNetX durch, einem Forschungsnetzwerk mit elektronischen Gesundheitsakten. Neben der Bewertung der Inzidenzraten wollten sie auch Faktoren identifizieren, die mit Pouchitis und der Anwendung neuartiger Therapien innerhalb von 5 Jahren nach IPAA nach Propensity-Score-Matching im Verhältnis 1:1, angegeben als angepasste Hazard-Ratios (aHRs), assoziiert sind.

Ergebnisse: Bei 1331 Patient*innen, die sich einer Kolektomie mit IPAA wegen CU unterzogen, stieg die Inzidenz von Pouchitis von 58% im ersten Jahr nach IPAA auf 72% 10 Jahre nach IPAA an. Nach Propensity-Score-Matching waren Nikotinabhängigkeit (aHR = 1,61; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,19–2,18), Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (aHR = 1,33; 95% CI: 1,13–1,56) und Vedolizumab vor Kolektomie (aHR = 1,44; 95% CI: 1,06–1,96) mit einem erhöhten Risiko für Pouchitis in den ersten 5 Jahren nach IPAA assoziiert. Die Inzidenz der Crohn-ähnlichen Erkrankung des Pouches stieg auf 10,3% innerhalb von 10 Jahren nach IPAA an, während Pouchversagen auf 4,1% anstieg. Die Inzidenz der Anwendung neuartiger Therapien erreichte ihren höchsten Wert mit 14,4% zehn Jahre nach IPAA.

Diskussion: Die Inzidenz entzündlicher Erkrankungen des Pouches bleibt gegenwärtig hoch und 14% der Patient*innen benötigen nach Anlage eines ileoanal Pouches neuartige Therapien.

E.L. Barnes, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA, E-Mail: edward_barnes@med.unc.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002891 ■

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Am J Gastroenterol. 2024;119(9):1901-1912

A multicenter randomized controlled trial of microbiome-based artificial intelligence-assisted personalized diet versus low-fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet: A novel approach for the management of irritable bowel syndrome

Tunali V, Arslan NÇ, Ermiş BH, Derviş Hakim G, Gündoğdu A, Hora M, Nalbantoğlu ÖU

Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zu einer Mikrobiom-basierten, durch künstliche Intelligenz gestützten, personalisierten Ernährung versus einer Ernährung mit niedrigem Gehalt an fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen: ein neuartiger Ansatz für das Management des Reizdarmsyndroms

Einführung: Strategien für ein personalisiertes Behandlungsmanagement spielen eine wichtige Rolle, um den Herausforderungen des Reizdarmsyndroms (RDS) zu begegnen. Diese multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie dient dem Vergleich der Wirksamkeit einer Mikrobiom-basierten, durch künstliche Intelligenz gestützten, personalisierten Ernährung (personalized diet, PD) mit der Wirksamkeit einer Ernährung mit niedrigem Gehalt an fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen (FODMAP) zum Management des RDS.

Methoden: Insgesamt nahmen 121 Patient*innen teil, von denen 70 der PD- und 51 der FODMAP-Gruppe zugeteilt wurden. RDS-Subtypen, demografische Daten, Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS), Angst, Depression und Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) wurden bewertet. Beide Interventionen dauerten 6 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war der intraindividuelle Unterschied beim IBS-SSS zwischen den beiden Interventionsgruppen.

Ergebnisse: Beim primären Endpunkt gab es eine Veränderung des IBS-SSS von -112,7 für die PD-Gruppe versus -99,9 für die Gruppe mit FODMAP-Ernährung ($p = 0,29$). In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung in Bezug auf IBS-SSS ($p < 0,001$), Häufigkeit ($p < 0,001$), abdominales Spannungsgefühl ($p < 0,001$) und Beeinträchtigung des Lebens ($p < 0,001$). Zudem wurden für beide Gruppen signifikante Verbesserungen in Bezug auf Angstpegel und IBS-QOL-Scores ($p < 0,001$) verzeichnet. Insbesondere reduzierte die PD den IBS-SSS bei allen RDS-Subtypen wie IBS-Obstipation (IBS-constipation, IBS-C [$p < 0,001$]), IBS-Diarrhö (IBS-D [$p = 0,01$]) und IBS-gemischt (IBS-mixed, IBS-M [$p < 0,001$]), während die FODMAP-Ernährung vergleichbare Verbesserungen bei IBS-C ($p = 0,004$) und IBS-M ($p < 0,001$) aufwies. Die PD-Intervention verbesserte die IBS-QOL-Scores für alle Subtypen (IBS-C [$p < 0,001$], IBS-D [$p < 0,001$] und IBS-M [$p = 0,008$]) signifikant, während die FODMAP-Ernährung dies für IBS-C ($p = 0,004$)

und IBS-D ($p = 0,022$) erreichte. Es fiel auf, dass die Intervention mit PD im Vergleich zur FODMAP-Ernährung zu signifikanten Verschiebungen der Mikrobiomdiversität ($p < 0,05$) und Veränderungen der Taxa führte.

Diskussion: Die durch künstliche Intelligenz unterstützte, personalisierte Ernährung (personalized diet, PD) kristallisiert sich als vielversprechender Ansatz für ein umfassendes Management des Reizdarmsyndroms (RDS) heraus. Dank seiner Fähigkeit, auf individuelle Unterschiede eingehen zu können, führt der PD-Ansatz zu einer signifikanten Linderung der Symptome, einer verbesserten Lebensqualität und nennenswerten Verschiebungen der Diversität des Mikrobioms im Darm. Dies macht ihn zu einer wertvollen Strategie in der sich entwickelnden Landschaft der RDS-Versorgung.

V. Tunali, Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Türkei, E-Mail: varoltunali@gmail.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002862 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(7):855-862

Lembo A, Simons M, Loesch J, Hamza E, Graff EL, Quigley E, Rao SSC

Klinische Studie: Auswirkungen der Behandlung mit einer Vibrationskapsel bei Patient*innen mit schwerer chronischer Obstipation

Hintergrund: Die Datenlage zur Effektivität von Therapien für schwere chronische Obstipation ist dünn. In einer Phase-III-Studie hatten die Autor*innen bereits gezeigt, dass eine Vibrationskapsel bei chronischer Obstipation signifikant wirksamer war als ein Placebo. **Ziel:** Untersuchung der Auswirkungen einer Vibrationskapsel und eines Placebos auf Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) bei Patient*innen mit schwerer chronischer Obstipation.

Methoden: Die Autor*innen führten eine Post-hoc-Analyse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten 8-wöchigen Phase-III-Studie zur Untersuchung einer Vibrationskapsel durch, um gezielt Outcomes bei Studienteilnehmer*innen zu beurteilen, die während der 2-wöchigen Ausgangsphase 0 vollständige komplette spontane Stuhlentleerungen (complete spontaneous bowel movements, CSBMs) berichteten. Sie untersuchten die Auswirkungen der Behandlung auf Darmsymptome, Patientenzufriedenheit und HRQoL. CSBM-Responder waren definiert als Studienteilnehmer*innen mit einer Zunahme von ≥ 1 , ≥ 2 oder ≥ 3 wöchentlichen CSBMs (CSBM1, CSBM2 bzw. CSBM3) im Vergleich zum Ausgangswert für ≥ 6 von 8 Behandlungswochen.

Ergebnisse: Die Untergruppe mit schwerer chronischer Obstipation umfasste 175 (56%) der 312 Studienteilnehmer*innen. Signifikant mehr Studienteilnehmer*innen mit schwerer chronischer Obstipation, die die Vibrationskapsel erhielten im Vergleich zu denen, die das Placebo erhielten, waren Responder mit CSBM1 (44,9% vs. 20,9%; $p = 0,007$), CSBM2 (29,2% vs. 11,6%; $p = 0,004$) bzw. CSBM3 (19,10% vs. 6,98%; $p = 0,017$). Pressen beim Stuhl-

gang, Stuhlkonsistenz, Patientenzufriedenheit und HRQoL verbesserten sich in der Untergruppe mit schwerer chronischer Obstipation signifikant. Ein leichtes Vibrationsgefühl wurde bei 10% der Teilnehmenden berichtet.

Schlussfolgerung: Die Vibrationskapsel verbesserte Obstipation-assoziierte Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient*innen mit schwerer Obstipation signifikant, womit deren Wirksamkeit und Sicherheit über das gesamte Spektrum der chronischen Obstipation bestätigt wird.

A. Lembo, Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA, E-Mail: lemboa2@ccf.org

DOI: 10.1111/apt.18198 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(12):2506-2516

The efficacy of tradipitant in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis in a phase 3 randomized placebo-controlled clinical trial

Carlin JL, Polymeropoulos C, Camilleri M, Lembo A, Fisher M, Kupersmith C, Madonick D, Moszczynski P, Smieszek S, Xiao C, Birznieks G, Polymeropoulos MH

Wirksamkeit von Tradipitant bei Patient*innen mit diabetischer und idiopathischer Gastroparese in einer randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie

Hintergrund: Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten können Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie-induzierter Emesis wirksam reduzieren. Die Autor*innen untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Tradipitant, einem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten, bei Patient*innen mit idiopathischer und diabetischer Gastroparese.

Methoden: Insgesamt 201 Erwachsene mit Gastroparese wurden randomisiert oralem Tradipitant 85 mg ($n = 102$) oder Placebo ($n = 99$) 2-mal täglich für 12 Wochen zugeordnet. Symptome wurden anhand eines täglich geführten Symptomtagebuchs, der Gastroparesis Cardinal Symptom Index Scores und anderer von den Patient*innen beantworteten Fragebögen beurteilt. Zur Analyse von Exposition und Wirkung wurde die Konzentration im Blut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des durchschnittlichen Schweregrads der Übelkeit von Studienbeginn bis Woche 12, gemessen anhand des täglich geführten Symptomtagebuchs.

Ergebnisse: Der vorab festgelegte primäre Endpunkt in Woche 12 (Differenz zwischen Wirkstoff und Placebo bei der Veränderung des Schweregrads der Übelkeit; $p = 0,741$) und vorab festgelegte sekundäre Endpunkte wurden in der Intention-to-Treat (ITT)-Population nicht erreicht. Post-hoc-Analysen wurden zum Ausgleich von Wirkstoffexposition, Notfallmedikation und Zunahme des Schweregrads bei Studienbeginn durchgeführt. Bei Studienteilnehmer*innen mit hoher Tradipitant-Konzentration im Blut verbesserte sich der durchschnittliche Schweregrad der Übelkeit bereits früh (Woche 2-4) signifikant. In Post-hoc-Sensitivitätsanalysen zeigten sich unter Tradipitant-Behandlung verstärkte Effekte mit statistisch signifikanten Verbesserungen der Übelkeit in Woche 12.

Schlussfolgerungen: Obschon Tradipitant in der Intention-to-Treat-Population keine statistische Signifikanz erreichte, zeigten sich in einer pharmakokinetischen Analyse von Exposition und Wirkung bei hinreichender Exposition gegenüber Tradipitant signifikante Effekte. Bei Berücksichtigung der Störfaktoren wie der Steigerung des Schweregrads zu Studienbeginn und einer Notfallmedikation war ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Tradipitant Potenzial als Behandlung für Übelkeit bei Gastroparese aufweist.

J.L. Carlin, Vanda Pharmaceuticals, Inc., Washington, DC, USA, E-Mail: jesse.carlin@vandapharma.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.005 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(9):1894-1900

A minority of childhood disorders of gut-brain interaction persist into adulthood: A risk-factor analysis

Jones MP, Koloski NA, Walker MM, Holtmann GJ, Shah A, Eslick GD, Talley NJ

Einige wenige Störungen der Darm-Hirn-Interaktion aus der Kindheit bestehen bis ins Erwachsenenalter fort: eine Analyse der Risikofaktoren

Einführung: Störungen der Darm-Hirn-Interaktion (disorders of gut-brain interaction, DGBIs) können ihren Ursprung in der Kindheit haben. Zur Persistenz von DGBI bis ins Erwachsenenalter und zu den Risikofaktoren für eine Persistenz liegen derzeit nur begrenzt Daten vor. Zudem existieren zu dieser Fragestellung keine Daten aus der Allgemeinmedizin, obwohl hier die meisten DGBIs diagnostiziert und behandelt werden. Diese Studie dokumentiert den Anteil an DGBIs, die in der Kindheit diagnostiziert wurden und bis ins Erwachsenenalter hinein fortbestanden sowie Faktoren, die mit einer Persistenz assoziiert waren.

Methoden: Aus der Allgemeinmedizin wurden Akten von mehr als 60.000 Patient*innen verwendet, die Daten aus der Kindheit und dem Erwachsenenalter umfassten. Patient*innen mit einer diagnostizierten organischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts wurden ausgeschlossen. Patientenakten wurden auch auf potenzielle Risikofaktoren hin überprüft.

Ergebnisse: Bei 11% der Patient*innen mit der Diagnose Reizdarmsyndrom (RDS) und 20% der Patient*innen mit der Diagnose funktionelle Dyspepsie (FD) in der Kindheit wurde dieselbe Erkrankung im Erwachsenenalter erneut diagnostiziert. Weibliches Geschlecht (Odds-Ratio [OR] = 2,02) war mit Fortbestehen des RDS assoziiert, während eine in der Kindheit diagnostizierte Gastritis (OR = 0,46) Schutz vor Risiko bot. Die Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika in der Kindheit (OR = 1,31; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,09–1,56) war ein Risikofaktor für das Fortbestehen des RDS. In der Kindheit diagnostiziertes Asthma (OR = 1,30, 95% CI: 1,00–1,70) war ein Risikofaktor in Bezug auf FD, genauso wie Angst in Bezug auf RDS (OR = 1,24; 95% CI: 1,00–1,54) und FD (OR = 1,48; 95% CI: 1,11–1,97). Ein vergleichbares Ergebnis fand sich für Depression in Bezug auf RDS (OR = 1,34; 95% CI: 1,11–1,62) und FD (OR = 1,88; 95% CI: 1,47–2,42).

Diskussion: Störungen der Darm-Hirn-Interaktion aus der Kindheit bestehen bei 10–20% der Patient*innen fort. Dies spricht dafür, dass die Behandlung bis ins Erwachsenenalter weiter überwacht werden sollte. Patient*innen, bei denen in der Kindheit Angst- oder Stimmungsstörungen diagnostiziert werden, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, und nicht-steroidale Antirheumatika sollten Kindern mit Bedacht verordnet werden.

M.P. Jones, School of Psychological Sciences, Macquarie University, North Ryde, NSW, Australien, E-Mail: mike.jones@mq.edu.au

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002751 ■

Kolonkarzinom

N Engl J Med. 2024;391(21):2014-2026

Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer

Andre T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Lenz HJ, Manzano Mozo JL, Tortora G, Garcia-Carbonero R, Dahan L, Chalabi M, Joshi R, Goekkurt E, Braghiroli MI, Cil T, Cela E, Chen T, Lei M, Dixon M, Abdullaev S, Lonardi S; CheckMate 8HW Investigators

Nivolumab plus Ipilimumab beim metastasierten Kolonkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität

Hintergrund: Patient*innen mit metastasiertem Kolonkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (microsatellite-instability-high, MSI-H) oder fehlerhaftem Mismatch-Reparatursystem (mismatch-repair-deficient, dMMR) erzielen unter Standard-Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapien schlechte Behandlungsergebnisse. Nivolumab plus Ipilimumab hat bei nicht-randomisierten Studien zum metastasierten Kolonkarzinom mit MSI-H oder dMMR klinische Vorteile gezeigt.

Methoden: In dieser offenen Phase-III-Studie wurden Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Kolonkarzinom und in lokalen Tests bestimmtem MSI-H- oder dMMR-Status im Verhältnis 2:2:1 randomisiert entweder Nivolumab plus Ipilimumab, Nivolumab allein oder Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapien zugewiesen. Die zwei primären Endpunkte, die bei Patient*innen mit zentral-bestätigtem MSI-H- oder dMMR-Status beurteilt wurden, waren progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) unter Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zur Chemotherapie als Erstlinientherapie und PFS unter Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab allein unabhängig von einer vorangegangenen systemischen Behandlung der metastasierten Erkrankung. Bei dieser vorab festgelegten Zwischenanalyse wurde der erste primäre Endpunkt (bei Nivolumab plus Ipilimumab vs. Chemotherapie) beurteilt.

Ergebnisse: Insgesamt 303 Patient*innen, die zuvor keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurden randomisiert ent-

weder Nivolumab plus Ipilimumab oder Chemotherapie zugewiesen; 255 Patient*innen hatten zentral bestätigte Tumoren mit MSI-H- oder dMMR-Status. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten (Bereich: 6,1–48,4) zeigte sich unter Nivolumab plus Ipilimumab ein signifikant längeres PFS (Primäranalyse) als unter Chemotherapie ($p < 0,001$ für den Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen, berechnet anhand eines 2-seitigen stratifizierten Log-Rang-Tests); das PFS nach 24 Monaten lag bei 72% (95% Konfidenzintervall [CI]: 64–79) unter Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber 14% (95% CI: 6–25) unter Chemotherapie. Nach 24 Monaten war die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit unter Nivolumab plus Ipilimumab um 10,6 Monate (95% CI: 8,4–12,9) länger als unter Chemotherapie. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Primäranalyse des progressionsfreien Überlebens. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen des Grades 3 bis 4 traten bei 23% der Patient*innen in der Gruppe mit Nivolumab plus Ipilimumab und bei 48% in der Chemotherapie-Gruppe auf.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen, die zuvor keine systemische Behandlung ihres metastasierten Kolonkarzinoms mit hoher Mikrosatelliteninstabilität oder fehlerhaftem Mismatch-Reparatursystem erhalten hatten, war das progressionsfreie Überleben unter Nivolumab plus Ipilimumab länger als unter Chemotherapie.

T. Andre, Department of Medical Oncology, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, Frankreich, E-Mail: thierry.andre@aphp.fr

DOI: 10.1056/NEJMoa2402141 ■

J Clin Oncol. 2024;42(33):3967-3976

Oxaliplatin added to fluoropyrimidine/bevacizumab as initial therapy for unresectable metastatic colorectal cancer in older patients: A multicenter, randomized, open-label phase 3 trial (JCOG1018)

Takashima A, Hamaguchi T, Mizusawa J, Nagashima F, Ando M, Ojima H, Denda T, Watanabe J, Shinozaki K, Baba H, Asayama M, Hasegawa S, Masuishi T, Nakata K, Tsukamoto S, Katayama H, Nakamura K, Fukuda H, Kanemitsu Y, Shimada Y; Colorectal Cancer Study Group in Japan Clinical Oncology Group (JCOG)

Oxaliplatin zusätzlich zu Fluoropyrimidin/Bevacizumab als Initialtherapie bei inoperablem, metastasiertem Kolonkarzinom bei älteren Patient*innen: eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie (JCOG1018)

Zweck: Eine kombinierte Chemotherapie aus Fluoropyrimidin (FP) und Oxaliplatin (OX) plus Bevacizumab (BEV) ist ein Standard-Regime beim inoperablen, metastasierten Kolonkarzinom (metastatic colorectal cancer, mCRC). Allerdings ist noch unklar, wie wirksam die Zugabe von OX zu FP plus BEV (FP + BEV) bei älteren Patient*innen ist; bei dieser Population besteht die Standardtherapie aus FP + BEV. Ziel dieser Studie war, die Überlegenheit der zusätzlichen Anwendung von OX zu FP + BEV in dieser Population zu bestätigen.

Methoden: Diese offene, randomisierte Phase-III-Studie wurde an 42 Einrichtungen in Japan durchgeführt. Patient*innen im Alter von 70–74 Jahren mit inoperablem mCRC und einem Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) von 2 und solche ab 75 Jahren mit ECOG-PS 0–2 wurden randomisiert (1:1) einer Gruppe mit FP + BEV oder einer Gruppe mit zusätzlich OX (FP + BEV + OX) zugewiesen. Fluorouracil plus Levoleucovorin-Calcium oder Capecitabin wurden vor dem Einschluss offengelegt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS).

Ergebnisse: Zwischen September 2012 und März 2019 wurden 251 Patient*innen in die Gruppe mit FP + BEV ($n = 125$) bzw. in die Gruppe mit FP + BEV + OX ($n = 126$) randomisiert. Der Altersmedian in den beiden Gruppen lag bei 80 bzw. 79 Jahren. Das mediane PFS betrug 9,4 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 8,3–10,3) in der Gruppe mit FP + BEV und 10,0 Monate (9,0–11,2) in der Gruppe mit FP + BEV + OX (Hazard-Ratio [HR] = 0,84 [90,5% CI: 0,67–1,04]; 1-seitiges $p = 0,086$). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 21,3 Monaten (18,7–24,3) in der Gruppe mit FP + BEV und bei 19,7 Monaten (15,5–25,5) in der Gruppe mit FP + BEV + OX (HR = 1,05 [0,81–1,37]). In der Gruppe mit FP + BEV + OX traten anteilig mehr unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 auf (52% vs. 69%). In der Gruppe mit FP + BEV kam es zu 1 und in der Gruppe mit FP + BEV + OX zu 3 Therapie-assoziierten Todesfällen.

Schlussfolgerung: Bei älteren Patient*innen mit metastasiertem Kolonkarzinom konnte kein Vorteil einer Zugabe von Oxaliplatin (OX) zu Fluoropyrimidin (FP) plus Bevacizumab (BEV) als Erstlinientherapie nachgewiesen werden. Für diese Population wird FP + BEV empfohlen.

T. Hamaguchi, Department of Medical Oncology, Saitama Medical University International Medical Center, Saitama, Japan, E-Mail: thamaguc@saitama-med.ac.jp

DOI: 10.1200/jco.23.02722 ■

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Am J Gastroenterol. 2024;119(11):2224-2232

Improved adenoma detection rate using a novel colonoscopic distal attachment: A multicenter randomized controlled trial

Guo R, Wang J, Min L, Dong N, Zhang L, Song R, Zhang Y, Zhang Q, Zhai H, Li P, Zhang S

Höhere Adenom-Detektionsrate mit einer innovativen distalen Koloskop-Aufsatzkappe: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

Einführung: Bewertung der Wirkung von Embrella, einer neuartigen Aufsatzkappe zur distalen Fixierung am Koloskop, auf die Adenom-Detektionsrate (ADR) und die Rate der Adenome pro Koloskopie (adenoma per colonoscopy, APC) im Vergleich zur Standard-Koloskopie in der klinischen Routine.

Methoden: Alle aufeinanderfolgenden Teilnehmer*innen, die sich einer routinemäßigen Koloskopie in einem von 3 Endoskopiezentren in China unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer*innen wurden im Verhältnis 1:1 entweder der Gruppe mit Embrella-assistierter Koloskopie (Embrella-assisted colonoscopy, EAC) oder der mit Standard-Koloskopie (standard colonoscopy, SC) zugewiesen. Dokumentiert wurden ADR, APC, Untersuchungsdauer, Schmerz-Scores und unerwünschte Ereignisse.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1179 Teilnehmer*innen in die EAC- (n = 593) und die SC-Gruppe (n = 586) randomisiert. Unter EAC erhöhte sich die ADR insgesamt von 24,6% auf 34,2% (p < 0,001), und die APC verbesserte sich von 0,44 auf 0,64 (p = 0,002). Untergruppen-Analysen ließen den Schluss zu, dass die EAC zu einer signifikant besseren ADR bei Adenomen < 10 mm (13,8% vs. 8,5%, p = 0,004 bei 5–9 mm und 27,0% vs. 17,2%, p < 0,001 bei < 5 mm), nicht-gestielten Adenomen (26,6% vs. 18,8%, p < 0,001) und Adenomen im transversen (10,8% vs. 6,1%, p = 0,004) und im linken Kolon (21,6% vs. 13,7%, p < 0,001) führte. Die APC-Rate in der Untergruppen-Analyse war im Einklang mit der ADR. Die mittlere Untersuchungsdauer war mit EAC kürzer (6,52 vs. 6,68 Minuten; p = 0,046), ohne signifikante Auswirkungen auf den Schmerz-Score der Teilnehmer*innen (p = 0,377). Zudem traten keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der EAC auf.

Diskussion: Im Vergleich zur Standard-Koloskopie waren die Adenom-Detektionsrate und die Rate der Adenome pro Koloskopie bei der Embrella-assistierten Koloskopie signifikant höher, insbesondere bei Adenomen < 10 mm, nicht-gestielten Adenomen sowie Adenomen im transversen und im linken Kolon.

Q. Zhang oder H. Zhai oder P. Li, Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Disease, Beijing Digestive Disease Center, Beijing Key Laboratory for Precancerous Lesion of Digestive Disease, Beijing, China, E-Mail: zhangqian200104@ccmu.edu.cn oder E-Mail: zhaihuihong@ccmu.edu.cn oder E-Mail: lipeng@ccmu.edu.cn

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002829 ■

Gut. 2024;73(12):1974-1983

Clinical consequences of computer-aided colorectal polyp detection

Sinonquel P, Eelbode T, Pech O, De Wulf D, Dewint P, Neumann H, Antonelli G, Iacopini F, Tate D, Lemmers A, Pilonis ND, Kaminski MF, Roelandt P, Hassan C, Ingrid D, Maes F, Bisschops R

Klinische Konsequenzen der computer-gestützten kolorektalen Polypendetektion

Hintergrund und Ziele: Randomisierte Studien zeigen, dass die computergestützte Erkennung (computer-aided detection, CADe) die Polypendetektion verbessert, vor allem bei kleinen Läsionen. Allerdings können Verzerrungen, welche die Bediener*innen sowie die Selektion betreffen, den tatsächlichen Nutzen von CADe beeinträchtigen. Die klinischen Ergebnisse einer erhöhten Detektion sind noch nicht vollständig geklärt.

Methoden: In dieser multizentrischen Studie wurde zur Polypendetektion ein CADe-Ansatz verwendet, der „convolutional“ und rekurrente (recurrent) neuronale Netzwerke kombiniert. Die verblindeten Endoskopierenden wurden in Echtzeit von einer zweiten Person mit CADe-Zugang überwacht. Bei einer Erkennung durch CADe wurde zur neuerlichen Überprüfung aufgefordert. Die Adenom-Detektionsrate (ADR) und die Polypen-Detektionsrate (PDR) wurden sowohl vor als auch nach der Studie ermittelt. Histologische Beurteilungen erfolgten durch unabhängige Histopatholog*innen. Der primäre Zielparame-ter war der Vergleich der Polypenerkennung durch Endoskopierende und mittels CADe.

Ergebnisse: Bei 946 Patient*innen (51,9% Männer, Durchschnittsalter 64) wurden insgesamt 2141 Polypen identifiziert, darunter 989 Adenome. Die Polypendetektion mittels CADe war der menschlichen Detektion nicht überlegen (Sensitivität 94,6% vs. 96,0%), übertraf sie jedoch im Bereich der Adenom-Detektion. Die Entblindung ergab 86 weitere richtig positiv detektierte Polypen (1,1% ADR-Zunahme pro Patient*in; 73,8% waren < 5 mm). CADe erhöhte auch die Detektion nicht-neoplastischer Polypen um einen absoluten Wert von 4,9% der Fälle (1,8% Erhöhung der gesamten Polypenlast). Die Verfahrensdauer verlängerte sich um 6,6 ± 6,5 Minuten (+42,6%). Bei 22 von 946 Patient*innen veränderte die zusätzliche Entdeckung von Adenomen die Überwachungsintervalle (2,3%), zumeist aufgrund einer Erhöhung der Anzahl kleiner Adenome jenseits des Cut-off-Werts.

Schlussfolgerung: Die computergestützte Erkennung (computer-aided detection, CADe) scheint zwar etwas sensitiver als die Detektion durch menschliche Endoskopierende, doch die resultierende Erhöhung der Adenom-Erkennungsrate war minimal, und die Nachuntersuchungsintervalle änderten sich nur selten. Es wurden mehr zusätzliche Untersuchungen nicht-neoplastischer Läsionen durchgeführt, wodurch sich das Arbeitspensum für die Überprüfung und/oder Polypektomie erhöhte.

P. Sinonquel, Gastroenterology and Hepatology, UZ Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: pieter.sinonquel@uzleuven.be

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331943 ■

EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Armin Küllmer

KI zur Polypendetektion bei der Vorsorgekoloskopie – Hype oder Hilfe?

Der Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) bei der Vorsorgekoloskopie ist seit einigen Jahren eines der führenden Forschungsthemen im Bereich der Endoskopie. Multiple randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) sind hierzu durchgeführt worden. In aller Regel wird hier Koloskopie mit bzw. ohne KI zur Detektion randomisiert und anschließend verglichen. In anderen Fällen erfolgen Tandemstudien, bei denen derselbe Patient / dieselbe Patientin zweimal hintereinander koloskopiert wird, ein-

mal mit und einmal ohne den Einsatz der KI zur Polypen-detektion. Beide Studiendesigns sind mit spezifischen Verzerrungen behaftet. In dieser europäischen RCT wurde mit einem neuen Studiendesign gearbeitet, bei dem der/die Endoskopierende keine KI-Unterstützung hatte, ein zweiter Beobachter / eine zweite Beobachterin im selben Raum jedoch die gleichzeitig mitlaufende KI sehen und deren diagnostische Ausbeute bewerten konnte. Hierdurch entstand eine bessere Vergleichbarkeit in der Bewertung der KI-Leistung, da sie bei demselben Patienten / derselben Patientin in derselben Untersuchung in Echtzeit bewertet wurde. Interessanterweise sind die Ergebnisse der Studie ähnlich zu dem, was über die verschiedenen bereits existierenden Studien zur KI-Detektion bekannt war. Erstens: Die KI verbessert die Detektion von Adenomen (hier signifikant, allerdings nicht die Detektion von Polypen insgesamt). Zweitens: Unerfahrenen Untersucher*innen hilft sie mehr als den erfahrenen. Die dritte und wichtigste Erkenntnis ist, dass die Effekte jedoch moderat sind und sich hauptsächlich auf kleine, eher ungefährliche Polypen auswirken. Lediglich bei 2,3% der Patient*innen beeinflussten die Ergebnisse einer KI die weitere Polypennachsorge. Es bleibt daher festzuhalten: Die ursprüngliche Fantasie, dass die KI die Vorsorgewelt ähnlich wie den Bereich der Industrie verändern würde, scheint sich (bislang) nicht zu bestätigen, und ihr Effekt sollte insofern nicht überschätzt werden. Umgekehrt ist jedoch aufgrund der Masse an Patient*innen auch ein kleiner absoluter Unterschied sehr relevant für die jeweiligen betroffenen Patient*innen. Darüber hinaus scheint die KI die Koloskopie nicht negativ zu beeinflussen (z. B. durch Komplikationen oder Zeitverzögerung). Die KI wird die endoskopierende Person demnach nicht wie beim autonomen Autofahren ersetzen, vielmehr kommt es für ein bestmögliches Ergebnis auf ein gutes Zusammenspiel zwischen Mensch und Maschine an. ■

Gut. 2024;73(11):1823-1830

Cold versus hot snare endoscopic mucosal resection for large (≥ 15 mm) flat non-pedunculated colorectal polyps: A randomised controlled trial

O'Sullivan T, Cronin O, van Hattem WA, Mandarino FV, Gauci JL, Kerrison C, Whitfield A, Gupta S, Lee E, Williams SJ, Burgess N, Bourke MJ

Endoskopische Mukosaresektion mit kalter versus heißer Schlinge bei großen (≥ 15 mm), flachen, nicht-gestielten kolorektalen Polypen: eine randomisierte, kontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Die konventionelle endoskopische Mukosaresektion mit Heißschlinge (hot snare endoscopic mucosal resection, H-EMR) ist wirksam bei der Behandlung großer (≥ 20 mm), nicht-gestielter kolorektaler Polypen (large non-pedunculated colorectal polyps, LNPCPs), wobei aber Komplikationen im Zusammenhang mit dem Elektrokauter zu einer signifikanten Morbidität führen können. Die Kaltschlingen-EMR (cold snare EMR; C-EMR) stellt dank ihres besseren Sicherheitsprofils eine attraktive Alternative bei LNPCPs dar; es liegen dafür aber noch keine ausreichenden Belege vor. Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von C-EMR und H-EMR wurde eine randomisierte Studie durchgeführt.

Methoden: An einem einzelnen Tertiärzentrum wurden Patient*innen mit flachen adenomatösen LNPCPs mit einer Größe von 15–50 mm prospektiv eingeschlossen und in eine Gruppe mit C-EMR oder H-EMR mit thermischer Randablation randomisiert. Primärer Zielparame-ter war ein endoskopisch sichtbares und/oder histo-logisch bestätigtes Rezidiv bei der Kontroll-Koloskopie nach 6 Monaten. Die sekundären Zielparame-ter waren klinisch signifikante Blutungen nach der EMR (clinically significant post-EMR bleeding, CSPEB), verzögerte Perforation und technischer Erfolg.

Ergebnisse: 177 LNPCPs bei 177 Patient*innen wurden entweder in die C-EMR-Gruppe (n = 87) oder die H-EMR-Gruppe (n = 90) randomisiert. Hinsichtlich des techni-schen Erfolgs gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (C-EMR 86/87 [98,9%] vs. H-EMR 90/90 [100%]; p = 0,31). In der Gruppe mit C-EMR kam es zu signifikant mehr Rezidiven (16/87, 18,4% vs. 1/90, 1,1%; relatives Risiko [RR] = 16,6, 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,24–122; p < 0,001). Eine verzögerte Perforation gab es nur in der Gruppe mit H-EMR (1/90 [1,1%] vs. 0; p = 0,32). CSPEB traten signifikant häufiger in der Gruppe mit H-EMR auf (7/90 [7,8%] vs. 1/87 [1,1%]; RR = 6,77, 95% CI: 0,85–53,9; p = 0,034).

Schlussfolgerung: Im Vergleich zur endoskopischen Mukosaresektion mit Heißschlinge erwies sich die endoskopische Mukosaresektion mit Kaltschlinge bei flachen, adenomatösen, großen (≥ 20 mm), nicht-gestielten kolorektalen Polypen als sicherer bei gleich großem technischem Erfolg. Endoskopisch nachweisbare Rezidive sind allerdings signifikant häufiger bei der Kaltschlingen-Resektion, was derzeit eine Einschränkung bei der Technik darstellt.

M.J. Bourke, Department of Gastroenterology and Hepatology, Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australien, E-Mail: michael@citywestgastro.com.au

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332807 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(10):2036-2044

Impact of bowel preparation quality on colonoscopy findings and colorectal cancer deaths in a nation-wide colorectal cancer screening program

Zessner-Spitzenberg J, Waldmann E, Rockenbauer LM, Klinger A, Klenske E, Penz D, Demtschik A, Majcher B, Trauner M, Ferlitsch M

Auswirkungen der Darmvorbereitungs-qualität auf Koloskopie-Befunde und die Mortalität beim kolorektalen Karzinom in einem landesweiten Darmkrebs-Früh-erkenntnisprogramm

Einführung: Eine angemessene Darmvorbereitung ist essenziell für eine hochwertige Vorsorgekoloskopie. Trotz der Bedeutung einer angemessenen Darmvorbe-ereitung fehlt es an groß angelegten Studien, in denen das Niveau der Darmvorbereitung den Langzeitergeb-nissen bei kolorektalen Karzinomen von Patient*innen mit Vorsorgekoloskopie gegenübergestellt wird.

Methoden: In einer groß angelegten populationsbasierten Vorsorge-Datenbank in Österreich wurde die Qualität der Darmvorbereitung von den Endoskopiker*innen anhand

der Aronchick-Skala eingeschätzt (ausgezeichnet, gut, mittelmäßig, schlecht, nicht ausreichend). Mithilfe der logistischen Regression wurde der Einfluss der Darmvorbereitung auf die Detektion verschiedener Arten von Polypen und die Unterschiede in der Bewertung der Darmvorbereitung durch die einzelnen Ärztinnen und Ärzte beurteilt. Anhand von Analysen der Zeit bis zum Ereignis wurde der Zusammenhang zwischen der Darmvorbereitung und der Mortalität beim postkoloskopischen kolorektalen Karzinom (postcolonoscopy colorectal cancer, PCCRC) untersucht.

Ergebnisse: Zwischen Januar 2012 und dem Nachbeobachtungszeitraum bis Dezember 2022 wurden insgesamt 335.466 Koloskopien durchgeführt, die für die Analysen verwendet werden konnten. Es wurden bei einer guten Darmvorbereitung nicht signifikant weniger Adenome entdeckt als bei einer ausgezeichneten Darmvorbereitung (Odds-Ratio [OR] = 1,01; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,9971–1,0329, $p = 0,1023$); bei einer mittelmäßigen Darmvorbereitung jedoch war die Detektionsrate von Adenomen signifikant niedriger (OR = 0,97; 95% CI: 0,9408–0,9939, $p = 0,0166$). Bei Personen mit einer mittelmäßigen oder schlechteren Darmvorbereitung vor der Vorsorgekoloskopie bestand ein signifikant höheres Risiko, an einem PCCRC zu versterben (Hazard-Ratio bei einer mittelmäßigen Darmvorbereitung = 2,56; 95% CI: 1,67–3,94, $p < 0,001$).

Diskussion: Eine mittelmäßige Darmvorbereitung gemäß der Aronchick-Skala war nicht nur mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer Adenom-Detektion, sondern auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko beim postkoloskopischen kolorektalen Karzinom verbunden. Es sollten Anstrengungen unternommen werden, um bei der Darmreinigung ein besseres als ein mittelmäßiges Niveau zu erreichen.

M. Ferlitsch, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, E-Mail: monika.ferlitsch@meduniwien.ac.at

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002880 ■

Endoscopy. 2024;56(11):843-850

A computer-aided detection system in the everyday setting of diagnostic, screening, and surveillance colonoscopy: An international, randomized trial

Maas MHJ, Rath T, Spada C, Soons E, Forbes N, Kashin S, Cesaro P, Eickhoff A, Vanbiervliet G, Salvi D, Belletrutti PJ, Siersema PD; Discovery study team

Ein computergestütztes Erkennungssystem in der alltäglichen Praxis der diagnostischen Koloskopie, der Vorsorge- und der Überwachungskoloskopie: eine internationale, randomisierte Studie

Hintergrund: Die computergestützte Erkennung (computer-aided detection, CADe) wurde entwickelt, um die Detektion während der Koloskopie zu verbessern. Nach anfänglichen Berichten über eine hohe Wirksamkeit wurde zunehmend erkannt, dass die Effektivität von CADe-Systemen schwankt. Diese Studie zielte darauf ab, ein CADe-System in einer vielgestaltigen Koloskopiepopulation zu bewerten.

Methoden: Eine multizentrische, randomisierte Studie wurde in 7 Kliniken (Universitätskliniken und anderen Kliniken) in Europa und Kanada durchgeführt. Teilnehmende, die zu einer diagnostischen Koloskopie, einem nicht-immunchemischen Test auf okkultes Blut im Stuhl (fecal occult blood test, FOBT) zur Vorsorge oder einer Überwachungskoloskopie überwiesen worden waren, wurden randomisiert (1:1) einer von erfahrenen Endoskopiker*innen durchgeführten CADe-gestützten oder konventionellen Koloskopie zugeteilt. Teilnehmende mit unzureichender Darmvorbereitung wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war die Adenom-Detektionsrate (ADR). Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Anzahl der Adenome pro Koloskopie (adenomas per colonoscopy, APC) und der sessilen serratierten Läsionen (SSLs) pro Koloskopie. **Ergebnisse:** 581 Teilnehmende wurden eingeschlossen, von denen 497 in die abschließende Analyse einbezogen wurden: 250 in der Gruppe mit CADe und 247 in der Gruppe mit konventioneller Koloskopie. Die Indikation lautete Überwachung bei 202 von 497 Koloskopien (40,6%), diagnostische Koloskopie bei 199 von 497 (40,0%) und nicht-immunchemische FOBT-basierte Vorsorge bei 96 von 497 (19,3%). Insgesamt waren die ADR (38,4% vs. 37,7%; $p = 0,43$) und APC (0,66 vs. 0,66; $p = 0,97$) bei CADe und konventioneller Koloskopie vergleichbar. SSLs pro Koloskopie waren in der CADe-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Koloskopie erhöht (0,30 vs. 0,19; $p = 0,049$).

Schlussfolgerungen: In dieser von erfahrenen Endoskopiker*innen durchgeführten Studie war unter der computergestützten Erkennung (computer-aided detection, CADe) kein statistisch signifikanter Anstieg der Adenom-Detektionsrate (ADR) festzustellen. Allerdings übertraf die ADR der Kontrollgruppe die Annahmen für die Fallzahl deutlich, was das Risiko erhöht, dass die Studie keine ausreichende Aussagekraft hat.

M.H.J. Maas, Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande, E-Mail: michiel.maas@radboudumc.nl

DOI: 10.1055/a-2328-2844 ■

Gut. 2024;74(1):67-74

Impact of margin thermal ablation after endoscopic mucosal resection of large (≥ 20 mm) non-pedunculated colonic polyps on long-term recurrence

O'Sullivan T, Mandarino FV, Gauci JL, Whitfield AM, Kerrison C, Elhindi J, Neto do Nascimento C, Gupta S, Cronin O, Sakiris A, Prieto Aparicio JF, Arndtz S, Brown G, Raftopoulos S, Tate D, Lee EY, Williams SJ, Burgess N, Bourke MJ

Der Einfluss der thermischen Randablation nach endoskopischer Mukosaresektion großer (≥ 20 mm) nicht-gestielter Dickdarpolypen auf das langfristige Wiederauftreten

Hintergrund und Ziele: Die Wirksamkeit der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) im Kolon wird durch

das Auftreten von Rezidiven und die Notwendigkeit einer konservativen Überwachung begrenzt. Durch thermische Randablation (margin thermal ablation, MTA) nach EMR wird die Inzidenz von Rezidiven bei der ersten Überwachungskoloskopie (first surveillance colonoscopy, SC1) nach 6 Monaten reduziert. Ob dieser Effekt bis zur zweiten Überwachungskoloskopie (second surveillance colonoscopy, SC2) anhält, ist nicht bekannt. Die Ergebnisse der Langzeitüberwachung wurden in einer Kohorte mit großen nicht-gestielten Dickdarm-polypen (large non-pedunculated colonic polyps, LNPCPs) beurteilt, bei denen eine MTA durchgeführt wurde.

Methoden: LNPCPs, bei denen eine EMR und MTA durchgeführt wurde, wurden prospektiv aus 4 akademischen Endoskopiezentren rekrutiert. EMR-Narben wurden bei SC1 bewertet, und bei Rezidivfreiheit wurde die SC2-Koloskopie nach weiteren 12 Monaten durchgeführt. Aus LNPCPs, bei denen eine EMR ohne MTA durchgeführt wurde, wurde ein historischer Kontrollarm gebildet. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines Rezidivs bei SC2 bei allen LNPCPs, die bei SC1 eine rezidivfreie Narbe aufwiesen.

Ergebnisse: Über 90 Monate bis Oktober 2022 wurde bei 1152 LNPCPs eine EMR mit vollständiger MTA durchgeführt. Bei 29 von 854 (3,4%) LNPCPs, bei denen eine SC1 durchgeführt wurde, trat ein Rezidiv auf. Bei 472 LNPCPs, die bei SC1 rezidivfrei waren, wurde eine SC2 durchgeführt. 260 LNPCPs mit vollständigem SC2-Follow-up bildeten den Kontrollarm von Januar 2012 bis Mai 2016. Rezidive bei SC2 traten im MTA-Arm signifikant seltener auf als im Kontrollarm (1/472 [0,2%] vs. 9/260 [3,5%]; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Bei großen nicht-gestielten Dickdarpolypen (LNPCPs), die einer erfolgreichen endoskopischen Mukosaresektion mit thermischer Randablation unterzogen wurden und bei der ersten Überwachungskoloskopie nach 6 Monaten rezidivfrei sind, tritt bei einer späteren Überwachung nach bis zu 2 Jahren wahrscheinlich kein Rezidiv auf. Sofern synchrone Neoplasien komplett aus dem Kolon entfernt werden, könnte der Zeitraum bis zur nächsten Kontrolle auf 3-5 Jahre ausgedehnt werden. Ein solcher Ansatz würde Kosten senken und die Compliance von Patient*innen verbessern.

M.J. Bourke, Department of Gastroenterology and Hepatology, Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australien, E-Mail: michael@citywestgastro.com.au

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332907 ■

Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(10):2107-2116.e9

Risk of cancer in patients with diverticular disease: A population-based cohort study

Troelsen FS, Farkas DK, Erichsen R, Strate LL, Baron JA, Sørensen HT

Risiko einer Krebserkrankung bei Patient*innen mit Divertikelkrankheit: eine populationsbasierte Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Divertikelkrankheit (diverticular disease, DD) und kolorektalem Karzinom untersucht. Allerdings bleibt unklar, ob es einen Zusammenhang zwischen DD und anderen malignen Erkrankungen außerhalb von Kolon und Rektum gibt.

Methoden: Für den Zeitraum 1978-2019 führten die Autor*innen eine landesweite, populationsbasierte Kohortenstudie mit nationalen Daten aus dem dänischen Gesundheitssystem durch. Die Nachbeobachtungszeit der Patient*innen mit DD betrug bis zu 20 Jahre, beginnend 1 Jahr nach dem Tag der Diagnosestellung der DD bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Krebserkrankung, Auswanderung, Tod, Ende der 20-jährigen Nachbeobachtungszeit oder 31. Dezember 2019. Die kumulierte Inzidenz von Krebserkrankungen und die standardisierten Inzidenzverhältnisse (standardized incidence ratios, SIRs) wurden berechnet, und die Inzidenz von Krebserkrankungen bei Patient*innen mit DD wurde mit der in der Allgemeinbevölkerung verglichen.

Ergebnisse: Es wurden 200.639 Patient*innen mit DD identifiziert, von denen bei 20.498 1-20 Jahre nach Diagnose der DD eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde. Bei den meisten Tumorlokalisationen außer im Kolon und Rektum waren die SIRs erhöht (SIR = 0,75; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,72-0,78). Die höchsten SIRs wurden bei Tumoren der Lunge, der Bronchien und der Luftröhre (SIR = 1,20; 95% CI: 1,15-1,24) sowie der Niere (SIR = 1,27; 95% CI: 1,16-1,39) festgestellt.

Schlussfolgerungen: Den Ergebnissen zufolge ist das relative Risiko, langfristig nach der Diagnose einer Divertikelkrankheit (diverticular disease, DD) an Krebs zu erkranken, erhöht. Wahrscheinlich ist dies auf die Prävalenz verschiedener Risikofaktoren bei Patient*innen mit DD zurückzuführen, die ein erhöhtes Risiko mit sich bringen. Das geringere relative Risiko eines kolorektalen Karzinoms könnte damit zu erklären sein, dass sich Patient*innen mit DD eher einer Koloskopie mit Polypektomie unterziehen.

F.S. Troelsen, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark, E-Mail: frtroe@clin.au.dk

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.02.024 ■

Effectiveness of bile acid sequestrants in microscopic colitis and utility of bile acid testing: A systematic review and meta-analysis

Tome J, Tariq R, Chelf CJ, Khanna S, Pardi DS

Effektivität von Gallensäurebindern bei mikroskopischer Kolitis und Nutzen der Gallensäurediagnostik: eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Einführung: Gallensäurebinder (GSB) sind eine Option für Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis, die gegenüber Budesonid therapierefraktär sind oder dieses nicht vertragen. Zur Prävalenz der Gallensäure-Malabsorption (bile acid malabsorption, BAM) und zum Nutzen der Gallensäurediagnostik bei mikroskopischer Kolitis liegen widersprüchliche Daten vor. Diese systematische Übersicht und Metaanalyse sollte diese Outcomes bewerten.

Methoden: Eine systematische Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien bei Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis, die mit GSB behandelt wurden, wurde mithilfe von MEDLINE, Embase, Cochrane und Scopus von Beginn an bis zum 22. Januar 2024 durchgeführt. Daten wurden (i) zur Prävalenz der BAM, (ii) zu klinischem Ansprechen und unerwünschten Ereignissen und (iii) zum Wiederauftreten nach Absetzen von GSB extrahiert. Um gewichtete gepoolte Schätzwerte und 95% Konfidenzintervalle (CIs) zu ermitteln, wurden Daten unter Verwendung von Zufallseffektmodellen gepoolt.

Ergebnisse: Die Autor*innen schlossen 23 Studien (1 randomisierte kontrollierte Studie, 22 Beobachtungsstudien) mit 1011 Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis ein, die auf BAM hin untersucht worden waren, und 771, die mit GSB behandelt worden waren. Die gepoolte Prävalenz der BAM betrug 34% (95% CI: 0,26–0,42; $I^2 = 81\%$). Die gepoolte Ansprechrate unter GSB-Induktionstherapie betrug für alle Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis, unabhängig von der BAM, 62% (95% CI: 0,55–0,70; $I^2 = 71\%$). Bei Patient*innen mit BAM war die gepoolte Ansprechrate höher als bei denen ohne BAM ($p < 0,0001$). Die gepoolte Rate GSB-assoziiierter unerwünschter Wirkungen betrug 9% (95% CI: 0,05–0,14; $I^2 = 58\%$).

Diskussion: Ein Drittel der Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis wies eine Gallensäuremalabsorption auf und fast zwei Drittel aller Patient*innen sprachen auf Gallensäurebinder an, wobei Nebenwirkungen begrenzt auftraten. Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis und Gallensäuremalabsorption sprachen eher auf die jeweilige Therapie an, womit der Wert der Gallensäurediagnostik untermauert wird.

D.S. Pardi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: pardi.darrell@mayo.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002886 ■

Psychiatric disorders among 5800 patients with microscopic colitis: A nationwide population-based matched cohort study

Bergman D, Roelstraete B, Sun J, Ebrahimi F, Butwicka A, Pardi DS, Ludvigsson JF

Psychiatrische Störungen bei 5800 Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis: eine landesweite populationsbasierte gematchte Kohortenstudie

Einführung: Mikroskopische Kolitis ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms. Sie wird in erster Linie bei Erwachsenen mittleren und höheren Alters diagnostiziert und ihre Inzidenz hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Mikroskopische Kolitis ist mit einer verringerten Lebensqualität assoziiert, doch fehlen groß angelegte Studien, die den Zusammenhang mit künftigen psychiatrischen Störungen untersuchen.

Methoden: Die Autor*innen führten eine landesweite gematchte Kohortenstudie von 2006 bis 2021 in Schweden durch. Mithilfe einer landesweiten Histopathologie-Datenbank (Studie „Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden“) identifizierten sie 5816 Patient*innen mit einer Darmbiopsie, die mit einer mikroskopischen Kolitis vereinbar waren. Diese Patient*innen wurden mit 21.509 Referenzpersonen aus der Allgemeinbevölkerung gematcht, für die allesamt zuvor keine psychiatrischen Störungen dokumentiert waren.

Ergebnisse: Von 2006 bis 2021 wurden bei 519 Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis (medianes Alter 64,4 Jahre [Interquartilenabstand: 49,5–73,3]) und bei 1313 Referenzpersonen psychiatrische Störungen diagnostiziert (9,9 vs. 6,5 Ereignisse pro 1000 Personenjahre). Dies entspricht 1 zusätzlichen Fall einer psychiatrischen Störung bei 29 Patient*innen mit einer mikroskopischen Kolitis über einen Zeitraum von 10 Jahren. Nach Anpassungen betrug die Hazard-Ratio für psychiatrische Störungen 1,57 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,42–1,74). Die Autor*innen fanden signifikant erhöhte Schätzwerte bis zu 10 Jahre nach der Diagnose einer mikroskopischen Kolitis und einen Trend hin zu einem höheren Risiko mit zunehmendem Alter. Insbesondere beobachteten sie erhöhte Risiken für unipolare Depression, Angststörungen, stressbedingte Störungen, Drogenmissbrauch und Suizidversuche. In einer Geschwister-kontrollierten Analyse betrug die angepasste Hazard-Ratio 1,76 (95% CI: 1,44–2,15).

Diskussion: Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von psychiatrischen Störungen.

D. Bergman, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, E-Mail: david.bergman.1@ki.se

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002955 ■



PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Endoscopy. 2024;56(12):915-923

Biflanged metal stents versus plastic stents for endoscopic ultrasound-guided drainage of walled-off necrosis: A randomized controlled trial

Koduri KK, Jagtap N, Lakhtakia S, Jahangeer B, Asif S, Talukdar R, Trikudanathan G, Tandan M, Kalapala R, Nabi Z, Gupta R, Ramchandani M, Singh J, Memon SF, Rao GV, Reddy DN

Metallstents mit 2 Flanschen versus Kunststoffstents zur endosonografisch gesteuerten Drainage der abgekapselten Nekrose des Pankreas: eine randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund: Die endosonografisch (endoscopic ultrasound, EUS) gesteuerte Drainage der Walled-off-Nekrose (WON) mittels Kunststoff- oder Metallstents bildet die tragende Säule des WON-Managements. Ziel dieser monozentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Metallstents mit 2 Flanschen (biflanged metal stents, BFMSs) und von Kunststoffstents zur WON-Drainage.

Methoden: Patient*innen mit symptomatischer WON, die für eine EUS-geführte Drainage infrage kamen, wurden randomisiert der Behandlung mit entweder BFMSs oder Kunststoffstents zugeteilt. Der primäre Endpunkt war der klinische Erfolg ohne erneute Intervention nach 4 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten: klinischer Erfolg insgesamt (vollständiges Abklingen der Symptome und signifikante Verringerung der WON-Größe [$< 50\%$ der ursprünglichen Größe und < 5 cm im größten Durchmesser bei der Nachkontrolle nach 4 Wochen]); Anzahl der erneuten Interventionen; unerwünschte Ereignisse (adverse events, AEs); stationärer Aufenthalt bei Erstaufnahme und mittelfristige Outcomes nach 6 Monaten (Rezidiv, komplett unterbrochener Pankreasgang, chronische Pankreatitis und neu aufgetretener Diabetes mellitus).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 92 Patient*innen randomisiert: 46 in jeden Arm. Die klinische Erfolgsrate ohne erneute Intervention war in der BFMS-Gruppe in der Intention-to-Treat-Analyse signifikant höher (67,4% vs. 43,5%; $p = 0,02$). Der klinische Erfolg insgesamt nach 1 Monat war in beiden Gruppen vergleichbar. Es gab signifikant weniger erneute Interventionen (Median 0 [Interquartilenabstand 0-1] vs. 1 [0-2]; $p = 0,03$) und kürzere stationäre Aufenthalte in der BFMS-Gruppe (7,0 [Standardabweichung 3,4] vs. 9,1 [5,5] Tage; $p = 0,04$). In Bezug auf verfahrensassoziierte AEs, Mortalität oder mittelfristige Outcomes wurden keine Unterschiede verzeichnet.

Schlussfolgerungen: Metallstents mit 2 Flanschen liefern einen besseren klinischen Erfolg ohne erneute Intervention nach 4 Wochen, bei kürzerem stationärem Aufenthalt und ohne erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse, im Vergleich zu Kunststoffstents zur endosonografisch gesteuerten Drainage der Walled-off-Nekrose. Mittelfristige Outcomes waren allerdings für beide Stentarten vergleichbar.

N. Jagtap, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, Indien, E-Mail: docnits13@gmail.com

DOI: 10.1055/a-2332-3448 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(12):2426-2435

Tailored hydration with lactated Ringer's solution for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: A randomized controlled trial

Cho E, Kim SH, Park CH, Yoon JH, Lee SO, Kim TH, Chon HK

Angepasste Volumensubstitution mit Ringer-Laktat-Lösung zur Verhinderung einer Pankreatitis nach endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie: eine randomisierte kontrollierte Studie

Einführung: Eine aggressive Volumensubstitution mit Ringer-Laktat-Lösung verhindert Pankreatitis nach endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie (ERCP). Bedenken bei dieser Strategie betreffen das große Volumen und die lange Dauer der Flüssigkeitszufuhr. Diese Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der angepassten aggressiven Volumensubstitution (tailored aggressive hydration, TAH) zur Verhinderung einer PEP (post-ERCP-Pankreatitis) zu untersuchen.

Methoden: In dieser prospektiven, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie in 3 Krankenhäusern der Tertiärversorgung in Korea wurden Patient*innen, die sich erstmals einer ERCP unterzogen, randomisiert (1:1) Gruppen mit angepasster Standard-Volumensubstitution (tailored standard hydration, TSH) oder TAH zugeordnet. Die TSH-Gruppe erhielt Ringer-Laktat-Lösung 1,5 ml/kg/h während und nach der ERCP, wogegen der TAH-Gruppe ein 20-ml/kg-Bolus post-ERCP sowie 3 ml/kg/h während und nach dem Verfahren verabreicht wurden. Beide Gruppen wurden 4-6 Stunden nach ERCP auf erhöhte Serumamylase-Spiegel und Schmerzen hin untersucht. War beides nicht vorhanden, wurde die Volumensubstitution beendet. Lag einer der Parameter vor, wurde die Volumensubstitution für insgesamt 8 Stunden in der ursprünglichen Geschwindigkeit fortgesetzt. Der primäre Endpunkt, die Entwicklung einer post-ERCP-Pankreatitis, wurde in einer Intention-to-Treat-Analyse ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 344 Patient*innen randomisiert Behandlungsgruppen zugeordnet (171 der TSH-Gruppe und 172 der TAH-Gruppe). PEP wurde bei 9,4% (16/171) in der TSH-Gruppe und 3,5% (6/172) in der TAH-Gruppe beobachtet (relatives Risiko = 0,37; 95% Konfidenzintervall: 0,15-0,93, $p = 0,03$). Zwischen den 2 Gruppen wurde kein Unterschied bei PEP-Schweregrad ($p = 0,80$) und Komplikationen in Zusammenhang mit Volumenüberladung ($p = 0,32$) ermittelt.

Diskussion: Eine an das Vorliegen von Abdominalschmerzen oder erhöhten Serumamylase-Spiegeln 4–6 Stunden nach endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) angepasste aggressive Volumensubstitution ist sicher und verhindert die Entstehung einer Post-ERCP-Pankreatitis (PEP).

C.H. Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Südkorea, E-Mail: p1052ccy@hanmail.net

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002903 ■

Gut. 2024;74(1):58-66

Sphincterotomy for biliary sphincter of Oddi disorder and idiopathic acute recurrent pancreatitis: The RESPOND longitudinal cohort

Coté GA, Elmunzer BJ, Nitchie H, Kwon RS, Willingham F, Wani S, Kushnir V, Chak A, Singh V, Papachristou GI, Slivka A, Freeman M, Gaddam S, Jamidar P, Tarnasky P, Varadarajulu S, Foster LD, Cotton P

Sphinkterotomie wegen biliärer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion und idiopathischer akuter rezidivierender Pankreatitis: die RESPOND-Kohorte

Zielsetzung: Sphinkter-Oddi-Dysfunktionen (SOD) sind umstrittene Störungen bei Patient*innen, deren Abdominalschmerzen und idiopathische akute Pankreatitis (iAP) durch erhöhten Druck am Sphinkter Oddi entstehen könnten. Diese Studie war darauf ausgerichtet, den Nutzen der Sphinkterotomie bei Verdacht auf SOD zu messen.

Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie in 14 US-amerikanischen Studienzentren mit 12-monatigem Follow-up. Geeignet waren Patient*innen, die sich erstmals einer endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) mit Sphinkterotomie bei Verdacht auf SOD unterzogen: pankreatobiliäre Schmerzen mit oder ohne iAP. Der primäre Endpunkt war definiert als Kombination aus Verbesserung gemäß Patient Global Impression of Change (PGIC), keinen neuen oder höher dosierten Opioiden und keiner erneuten Intervention. Bei fehlenden Daten wurde ein hierarchisches, multiples Imputationsschema verfolgt.

Ergebnisse: Von den 316 gescreenten Patient*innen wurden 213 eingeschlossen. Davon hatten 190 (89,2%) einen dilatierten Gallengang, abnorme Laborwerte, iAP oder eine Kombination hiervon. Gemäß Imputation kam es bei durchschnittlich 122 von 213 (57,4% [95% Konfidenzintervall: 50,4–64,4%]) zur Verbesserung; die Ansprechrate war bei denen mit vollständigem Follow-up vergleichbar (99/161, 61,5% [54,0–69,0%]); bei 118 (73,3%) kam es gemäß PGIC allein zur Verbesserung. Größe des Gallengangs, erhöhte Laborwerte und Patientencharakteristika waren nicht mit dem Ansprechen assoziiert. AP trat bei 37 von 213 (17,4%) median 6 Monate nach ERCP und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patient*innen mit anamnestisch bekannter AP (30,9% vs. 2,9%, $p < 0,0001$) auf.

Schlussfolgerung: Bei fast 60% der Patient*innen, bei denen eine endoskopische retrograde Cholangio-

Pankreatikografie bei Verdacht auf Sphinkter-Oddi-Dysfunktion durchgeführt wird, kommt es zur Verbesserung, obwohl der Einfluss eines Placebo-Effekts unbekannt ist. Entgegen vorherrschender Meinung sind Größe des Gallengangs und Laborwerte schlechte Prädiktoren für das Ansprechen. Rezidive einer akuten Pankreatitis (AP) waren häufig und vergleichbar mit Beobachtungen aus früheren Nichtinterventionskohorten. Dies legt nahe, dass eine Sphinkterotomie keinen Nutzen bei der Abmilderung künftiger AP-Episoden bietet.

G.A. Coté, Department of Medicine, Division of Gastroenterology & Hepatology, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA, E-Mail: coteg@ohsu.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332686 ■

Pancreas. 2024;53(10):e802-e807

Acute venous thromboembolism is common following acute necrotizing pancreatitis and is associated with worse clinical outcomes

Singh RR, Thandassery RB, Chawla S

Akute venöse Thromboembolie tritt nach akuter nekrotisierender Pankreatitis häufig auf und ist mit schlechteren klinischen Outcomes assoziiert

Zielsetzung: Obwohl es sich bei der splanchnischen Venenthrombose (SVT) um eine bekannte lokale Komplikation der akuten Pankreatitis handelt, ist die extrasplanchnische venöse Thromboembolie (ESVT) unzureichend untersucht. Hier wollen die Autor*innen die Inzidenz der venösen Thromboembolie (VTE) bei akuter nekrotisierender Pankreatitis (ANP) und die damit assoziierte Mortalität erforschen.

Methoden: Erwachsene, bei denen zwischen Januar 2017 und Dezember 2022 eine ANP diagnostiziert wurde, wurden mithilfe entsprechender Codes der International Classification of Diseases, 10. Revision, Clinical Modification identifiziert. Der primäre Endpunkt war die Entwicklung einer akuten ESVT innerhalb 1 Monats nach der ANP. Sekundäre Endpunkte waren die 90-Tages-Mortalität, die 30-Tages-Rehospitalisierung und die Anwendung oraler Antikoagulanzen (OAK) bei Patient*innen mit ESVT. Ein Propensity-Score-Matching (1:1) wurde in Bezug auf Charakteristika bei Studienbeginn und häufige Komorbiditäten durchgeführt.

Ergebnisse: Während des Studienzeitraums wurde bei 17.942 (7,11%) Patient*innen ANP diagnostiziert und bei etwa 10% (1737) wurde die Diagnose ESVT gestellt. Bei 61% aller VTEs handelte es sich um ESVT mit oder ohne SVT und bei 63% ($n = 1799$) um SVT. Die 90-Tages-Mortalität (16,3% vs. 5,7%; Risk-Ratio [RR] = 2,86; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,29–3,56) und 30-Tages-Rehospitalisierung (31% vs. 19%; RR = 1,63; 95% CI: 1,49–1,79) waren bei Patient*innen mit ESVT höher als bei Patient*innen ohne VTE. 60% der Patient*innen mit ESVT erhielten OAK. Die Anwendung von OAK war mit einer niedrigeren 90-Tages-Mortalität (8,9% vs. 19,4%; RR = 0,46) ohne erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse (akute gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung oder Transfusionsbedarf) assoziiert.

Schlussfolgerungen: Systemische venöse Thromboembolie (VTE) tritt bei Patient*innen mit akuter nekrotisierender Pankreatitis (ANP) häufig auf und kann zu erhöhter Mortalität und dem Risiko erneuter Hospitalisierungen beitragen. Prospektive Studien können diese Ergebnisse bestätigen und die Rolle einer aggressiven VTE-Prophylaxe bei Patient*innen mit ANP während des stationären Aufenthalts und in der unmittelbar anschließenden ambulanten Phase untersuchen.

R.R. Singh, University of Illinois College of Medicine, Peoria, IL, USA, E-Mail: rsingh56@jhmi.edu

DOI: 10.1097/mpa.0000000000002375 ■

Pankreastumoren

Gastroenterology. 2024;167(5):961-76.e13

Organoids for functional precision medicine in advanced pancreatic cancer

Boilève A, Cartry J, Goudarzi N, Bedja S, Mathieu JRR, Bani MA, Nicolle R, Mouawia A, Bouyakoub R, Nicotra C, Ngo-Camus M, Job B, Lipson K, Boige V, Valéry M, Tarabay A, Dartigues P, Tselikas L, de Baere T, Italiano A, Coscone S, Gelli M, Fernandez-de-Sevilla E, Annereau M, Malka D, Smolenski C, Ducreux M, Hollebecque A, Jaulin F

Organoid für funktionelle Präzisionsmedizin bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Hintergrund und Ziele: Patienten-abgeleitete Organoid (patient-derived organoids, PDOs) sind vielversprechende Tumoravatare, die Ex-vivo-Arzneimitteltests für eine personalisierte Behandlung im Rahmen der funktionellen Präzisionsonkologie ermöglichen könnten. Hierfür gibt es bis dato jedoch kaum klinische Evidenz. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob PDOs in der klinischen Praxis zum Nutzen von Patient*innen mit fortgeschrittenem refraktärem duktilem Adenokarzinom des Pankreas (advanced refractory pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) eingesetzt werden können.

Methoden: In den Jahren 2021 und 2022 wurden 87 Patient*innen prospektiv in eine Studie mit einem von der Ethikkommission genehmigten Protokoll eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine histologisch gesicherte PDAC-Diagnose mit zugänglichem Tumorsitus. Ein Panel aus 25 zugelassenen Tumortherapeutika (Chemogramm) wurde getestet und mit dem Ansprechverhalten der Patient*innen verglichen, um PDO-Vorhersagewerte zu beurteilen und abzubilden, wie das PDAC auf die verschiedenen Arzneimittel reagiert.

Ergebnisse: Von den 87 vorbehandelten Patient*innen wurden 54 PDOs gewonnen (Einschlussrate: 62%). Die PDO-Hauptmutationen waren KRAS (96%), TP53 (88%), und CDKN2A/B (22%); die Konkordanzrate mit dem jeweiligen Ursprungstumor lag bei 91%. Die durchschnittliche Durchlaufzeit bis zum Ergebnis des Chemogramms waren 6,8 Wochen. In 91% der Fälle wurde ≥ 1 Treffer identifiziert (Gemcitabin [n = 20/54], Docetaxel [n = 18/54] und Vinorelbine [n = 17/54]); der Median lag bei 3 Treffern/Patient*in (Bereich: 0-12). Zu dieser Kohorte gehörten 34 evaluierbare Patient*innen mit

vollständigem klinischem Follow-up. Die Chemogramm-Sensitivität lag bei 83,3%, die Spezifität bei 92,9%. Die allgemeine Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben waren höher bei Patient*innen, die eine Behandlung mit einem Treffer aus dem Chemogramm erhielten, als bei Patient*innen, die keinen Treffer, also ein anderes Arzneimittel (als Teil ihrer Standardbehandlung) erhielten. Abschließend verwendete das Autorenteam diese PDO-Sammlung als Plattform zur Arzneimittelvalidierung und Kombinationstherapie-Identifikation. Das Team untersuchte die Wirkung von anti-KRAS^{G12D} (MRTX1133) sowohl einzeln, als auch in Kombination, und ermittelte eine spezifische Synergie mit EGFR-Inhibitortherapien bei KRAS^{G12D}-Varianten.

Schlussfolgerungen: Das Autorenteam berichtete über die größte prospektive Studie, die darauf abzielte, funktionelle Präzisionsonkologie auf Grundlage von Patienten-abgeleiteten Organoiden (patient-derived organoids, PDOs) einzusetzen, und es identifizierte sehr robuste Vorhersagewerte in diesem klinischen Studiensetting. In einer klinisch relevanten Durchlaufzeit identifizierten die Autor*innen mutmaßlich wirksame Arzneimittel für 91% der Patient*innen und stellte damit unverhoffte potenzielle Überlebensvorteile für diese sehr aggressive Indikation in Aussicht. Auch wenn diese Ergebnisse noch in interventionellen präzisionsonkologischen Studien bestätigt werden müssen, bietet die Sammlung von PDOs schon heute bedeutende Möglichkeiten bei der Entwicklung von Arzneimitteln und Kombinationstherapien.

F. Jaulin oder A. Boilève, INSERM U1279, Gustave Roussy, Villejuif, Frankreich, E-Mail: fanny.jaulin@gustaveroussy.fr oder E-Mail: alice.boileve@gustaveroussy.fr

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.05.032 ■

Gastroenterology. 2024;167(5):977-992

Prognostic factors for early recurrence after resection of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis

Leonhardt CS, Gustorff C, Klaiher U, Le Blanc S, Stamm TA, Verbeke CS, Prager GW, Strobel O

Prognosefaktoren für ein Frührezidiv nach Resektion eines Pankreaskarzinoms: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Hintergrund und Ziele: Mehr als die Hälfte aller dukta len Adenokarzinome des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinomas, PDACs) rezidivieren innerhalb von 12 Monaten nach einer Resektion mit kurativer Intention. Diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurde durchgeführt, um alle berichteten Prognosefaktoren für ein Frührezidiv bei resezierten PDACs zu identifizieren.

Methoden: Nach einer systematischen Literaturrecherche wurde eine Metaanalyse unter Verwendung eines Random-Effects-Modells durchgeführt. Für angepasste versus nicht-angepasste Effekt-Schätzwerte sowie für berichtete Odds-Ratios (ORs) und Hazard-Ratios (HRs) wurden getrennte Analysen vorgenommen. Das Risiko



LEBER UND GALLENWEGE

Virushepatitis

Gut. 2024;73(10):1725–36

High accuracy model for HBsAg loss based on longitudinal trajectories of serum qHBsAg throughout long-term antiviral therapy

Fan R, Zhao S, Niu J, Ma H, Xie Q, Yang S, Xie J, Dou X, Shang J, Rao H, Xia Q, Liu Y, Yang Y, Gao H, Sun A, Liang X, Yin X, Jiang Y, Yu Y, Sun J, Naoumov NV, Hou J; Chronic Hepatitis B Study Consortium

Hochgradig genaues Modell zur Ermittlung der HBsAg-Verlustwahrscheinlichkeit auf Grundlage longitudinaler Verläufe des qHBsAg-Serumtiters unter antiviraler Langzeittherapie

Zielsetzung: Das optimale Behandlungsergebnis für Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) ist der Verlust des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg), doch dieses Ergebnis wird mit den derzeit zugelassenen Therapien selten erzielt. Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines Prognosemodells für den HBsAg-Verlust bei der Behandlung unter Verwendung von Längsschnittdaten aus einer großen, prospektiv nachbeobachteten, landesweiten Kohorte.

Studiendesign: Es wurden CHB-Patient*innen unter antiviraler Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga aus 50 Zentren in China eingeschlossen. Zur Bestimmung des quantitativen HBsAg (qHBsAg) wurden prospektiv halbjährliche Tests gemäß Protokoll durchgeführt. Die im Laufe der Nachbeobachtungszeit gesammelten klinischen Daten aller Patient*innen wurden für die Entwicklung eines Algorithmus zur Diskriminanzanalyse von Längsschnittdaten genutzt, mit dessen Hilfe die Inzidenz des HBsAg-Verlusts geschätzt wurde.

Ergebnisse: Die Analyse umfasste insgesamt 6792 CHB-Patient*innen, die 41,3 (Interquartilenabstand [IQR]: 7,6–107,6) Monate vor Einschluss mit einer antiviralen Therapie begonnen hatten und bei denen der mediane qHBsAg-Wert bei Aufnahme in die Studie 2,9 (IQR: 2,3–3,3) \log_{10} E/ml betrug. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65,6 (IQR: 51,5–84,7) Monaten lag die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz des HBsAg-Verlusts bei 2,4%. Es wurde ein Vorhersagemodell mit dem Namen GOLDEN-Modell entwickelt und validiert, das sämtliche qHBsAg-Werte aller Patient*innen aus dem Nachbeobachtungszeitraum beinhaltet. Die AUC-Werte des GOLDEN-Modells lagen bei 0,981 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,974–0,987) bzw. 0,979 (95% CI: 0,974–0,983) in den Trainingsdatensätzen bzw. externen Validierungsdatensätzen und waren signifikant besser als die einer einzelnen qHBsAg-Messung. Anhand des GOLDEN-Modells konnten 8,5–10,4% der Patient*innen

mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen HBsAg-Verlust (kumulierte 5-Jahres-Inzidenz: 17,0–29,1%) identifiziert und 89,6–91,5% jener Patient*innen ausgeschlossen werden, bei denen die Inzidenz für einen HBsAg-Verlust bei 0 lag. Außerdem zeigte das GOLDEN-Modell durchgängig ausgezeichnete Leistungsfähigkeit in verschiedenen Untergruppen.

Schlussfolgerung: Das neuartige GOLDEN-Modell auf Basis von quantitativen Hepatitis-B-Oberflächenantigen(qHBsAg)-Längsschnittdaten sagt die HBsAg-Elimination genau vorher; es liefert zuverlässige Schätzungen für die funktionelle Heilung der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion und könnte das Potenzial zur Klassifizierung verschiedener Patient*innen-Untergruppen für neuartige HBV-Therapien haben.

J. Hou oder R. Fan, Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, E-Mail: jlhoumu@163.com oder E-Mail: rongfansmu@163.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332182 ■

J Hepatol. 2024;81(6):949-959

Phase 1b/2a randomized study of heterologous ChAdOx1-HBV/MVA-HBV therapeutic vaccination (VTP-300) as monotherapy and combined with low-dose nivolumab in virally suppressed patients with CHB

Tak WY, Chuang WL, Chen CY, Tseng KC, Lim YS, Lo GH, Heo J, Agarwal K, Bussey L, Teoh SL, Tria A, Brown A, Anderson K, Vardeu A, O'Brien S, Kopycinski J, Kolenovska R, Barnes E, Evans T

Randomisierte Phase-Ib/Ila-Studie zur Untersuchung eines therapeutischen Impfstoffs mit ChAdOx1-HBV/MVA-HBV (VTP-300) als Monotherapie im Vergleich zur Kombination mit niedrig dosiertem Nivolumab bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) und supprimierter Viruslast

Hintergrund und Ziele: Es wird vermutet, dass die Induktion von wirksamen CD8⁺-T-Zellen eine entscheidende Rolle bei der funktionellen Ausheilung der chronischen Hepatitis B (CHB) spielt. Außerdem wird die Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren untersucht, um die CHB-bedingte Dysfunktion der T-Zellen zu überwinden.

Methoden: In der Studie wurden als Vektor ein Schimpansen-Adenovirus (ChAdOx1-HBV) und als Booster ein Modified-Vaccinia-Ankara-Virus (MVA-HBV) zum Kodieren der inaktivierten Polymerase, des Kerns und der S-Region eines Hepatitis-B-Virus (HBV) vom Konsensgenotyp C verwendet. 55 CHB-Patient*innen mit supprimierter Viruslast und Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) < 4000 IE/ml wurden aufgenommen. In Gruppe 1 wurde MVA-HBV intramuskulär an Tag 0 und 28 verabreicht, in Gruppe 2 ChAdOx1-HBV an Tag 0 und 28, in Gruppe 3 ChAdOx1-HBV an Tag 0 und 28 plus niedrig dosiertes Nivolumab (LDN) an Tag 28, und in Gruppe 4 wurde VTP-300 plus LDN mit beiden Injektionen verabreicht.

Ergebnisse: VTP-300 wurde sowohl allein als auch in Kombination mit LDN gut vertragen, es traten keine behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Reduzierte HBsAg-Werte wurden in Gruppe 2 nachgewiesen: Bei 3 von 18 Patient*innen mit einem Ausgangswert von HBsAg < 50 IE/ml zeigte sich ein anhaltender log₁₀-Rückgang um > 0,7 log₁₀ 2 Monate nach der letzten Dosisgabe. In Gruppe 3 (n = 18) lag der Mittelwert der HBsAg-Reduktion 2 bzw. 7 Monate nach der letzten Dosisgabe bei 0,76 log₁₀ bzw. 0,80 log₁₀ (p < 0,001). Bei 2 Patient*innen war das HBsAg dauerhaft nicht mehr nachweisbar. Es wurden für CD4⁺ and CD8⁺ antigenspezifische T-Zell-Antworten ausgelöst, und es zeigte sich eine Korrelation zwischen der mit ELISpot nachgewiesenen Interferon-γ-Antwort und dem HBsAg-Rückgang in Gruppe 2.

Schlussfolgerungen: VTP-300 induzierte CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen und reduzierte das Hepatitis-B-Oberflächenantigen in einer Untergruppe von Patient*innen mit einem Ausgangswert unter 100 IE/ml. Die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Nivolumab führte zu einer signifikanten Reduktion der Oberflächenantigene. VTP-300 erwies sich als vielversprechendes Immuntherapeutikum. Dies rechtfertigt eine Weiterentwicklung als Monotherapie und auch als Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen.

T. Evans, Barinthus Biotherapeutics (UK) Ltd,
Harwell, Didcot, Großbritannien,
E-Mail: tom.evans@barinthusbio.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.027 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(12):1133-1146

Clinical outcomes of untreated adults living with chronic hepatitis B in The Gambia: An analysis of data from the prospective PROLIFICA cohort study

Ndow G, Shimakawa Y, Leith D, Bah S, Bangura R, Mahmoud I, Bojang L, Ceesay A, Drammeh S, Bola-Lawal Q, Lambert G, Hardy P, Ingiliz P, Haddadin Y, Vo-Quang E, Chevaliez S, Cloherty G, Bittaye SO, Lo G, Toure-Kane C, Mendy M, Njie R, Chemin I, D'Alessandro U, Thursz M, Lemoine M

Klinische Ergebnisse bei unbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B in Gambia: eine Analyse von Daten aus der prospektiven PROLIFICA-Kohortenstudie

Hintergrund: In letzter Zeit wird die Ausweitung der antiviralen Therapie auf Menschen mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion (HBV), die nach den derzeitigen internationalen Kriterien nicht für eine Behandlung infrage kommen, zunehmend diskutiert. Insbesondere in Afrika gibt bisher kaum Evidenz, die für diesen Ansatz spräche. Ziel dieser Studie war, diese Wissenslücke zu schließen und dazu die klinischen Ergebnisse von Menschen mit bisher unbehandelter chronischer Hepatitis B in Gambia zu analysieren, die zum Zeitpunkt der Diagnose nicht für eine antivirale Therapie infrage kamen. **Methoden:** Zwischen dem 7. Dezember 2011 und dem 24. Januar 2014 führte das Autorenteam die prospektive Kohortenstudie PROLIFICA in Gambia durch. Rekrutiert wurden die mindestens 16 Jahre alten Teilnehmer*innen

mit chronischer Hepatitis B nach einem groß angelegten kommunal organisierten HBV-Screening, anhand eines HBV-Screenings in der Blutbank des Edward Francis Small Teaching Hospital in Banjul und nach einer prospektiven Nachbeobachtung HBsAg-positiver Personen anhand von historischen, populationsbasierten HBsAg-Serosurveys in 2 Dörfern im ländlichen Raum (Keneba und Manduar). Bei den Teilnehmer*innen wurden eine HBV-Serologie und andere Laboruntersuchungen durchgeführt, außerdem FibroScan in nüchternem Zustand und eine Sonografie des Abdomens. Die Überlebensdaten wurden zwischen dem 7. Dezember 2011 und dem 17. August 2021 erhoben. Zwischen dem 9. Oktober 2018 und dem 17. August 2021 wurden alle in die Kohorte von 2011-2014 aufgenommenen HBsAg-positiven Teilnehmer*innen zur erneuten Beurteilung eingeladen. Für diese Analyse wurden HBsAg-positive Personen eingeschlossen und alle Teilnehmer*innen ausgeschlossen, die sich zu Studienbeginn nach den Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 2012 für eine Behandlung qualifizierten oder unabhängig von ihrer Eignung behandelt wurden. Als primärer Endpunkt wurde anhand von Follow-up-Daten die Gesamtmortalität bei allen Teilnehmer*innen untersucht, die nicht für eine Behandlung infrage kamen und behandlungsnaiv waren. Der sekundäre Endpunkt, der bei den erneut beurteilten Teilnehmer*innen untersucht wurde, war die Krankheitsprogression, definiert als jetzt qualifiziert für eine antivirale Therapie gemäß den EASL-Kriterien von 2017, eine Verschlimmerung der Leberfibrose um mindestens 1 Grad, oder die klinische Diagnose einer hepatischen Dekompensation oder eines hepatozellulären Karzinoms.

Erkenntnisse: Für die PROLIFICA-Studie wurden 943 HBsAg-positive Teilnehmer*innen mit chronischer Hepatitis B rekrutiert. Von diesen 943 erfüllten 58 (6%) zu Studienbeginn die Kriterien der EASL-Leitlinie von 2012 für eine Therapie, bei 35 (4%) kam eine Behandlung nicht infrage, es wurde aber eine antivirale Therapie durchgeführt, und 44 (5%) konnten nicht nachbeobachtet werden („Lost to Follow-up“). Somit wurden 806 (85%) Teilnehmer*innen hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert (486 [60%] Männer und 320 [40%] Frauen). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,11 Jahren (Interquartilenabstand: 5,34-6,80) waren 708 (88%) Teilnehmer*innen bei der letzten Erhebung nachweislich am Leben, 71 (9%) konnten nicht nachbeobachtet werden und ihre Daten wurden zensiert, und 27 (3%) waren verstorben, was einer Gesamtmortalitätsrate von 582 pro 100.000 Personenjahre (95% Konfidenzintervall [CI]: 399-849) entspricht. Von den 27 Todesfällen waren 5 (19%) leberbedingt. Von 708 Teilnehmer*innen, die nachweislich am Leben waren, nahmen 544 (77%) am Follow-up teil und wurden hinsichtlich des sekundären Endpunkts beurteilt. Eine Krankheitsprogression zeigte sich bei 36 (7%) Teilnehmer*innen: 5 (1%) qualifizierten sich dadurch nach den EASL-Kriterien von 2017 ohne Fortschreiten der Leberfibrose für eine antivirale Therapie, bei 18 (3%) war nur die Leberfibrose fortgeschritten, bei 13 (2%) war die Leberfibrose fortgeschritten und sie erfüllten nun die Therapiekriterien, und in keinem der Fälle war eine hepatische Dekompensation oder ein hepatozelluläres Karzinom entstanden. In der nach Geschlecht und Alter angepassten multivariaten Analyse war nur ein HBV-DNA-Ausgangswert von mindestens 20.000 IE/ml gegenüber dem HBV-DNA-Ausgangswert von höchstens 2000 IE/ml als Referenzwert signifikant mit einem Fortschreiten der Lebererkrankung assoziiert (Odds-Ratio = 5,39; 95% CI: 1,37-21,23).

Interpretation: Bei Personen mit chronischer Hepatitis B in Gambia, die nicht für eine antivirale Therapie infrage kamen, waren die Gesamtmortalität und das Fortschreiten der Lebererkrankung gering. Es ist somit weiterhin unklar, ob eine Ausweitung der antiviralen Therapie auf diese Untergruppe von Patient*innen einen klinischen Nutzen bringt.

M. Lemoine, Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Division of Digestive Diseases, Liver Unit, Imperial College London, St. Mary's Hospital, London, Großbritannien, E-Mail: m.lemoine@imperial.ac.uk

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00226-7 ■

EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Tobias Böttler

Natürlicher Verlauf von Hepatitis-B-Virus-Infektionen ohne antivirale Therapie in Gambia – Implikationen für die neuen Therapieleitlinien der WHO?

Die Indikation zur Einleitung einer antiviralen Therapie bei Personen mit chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion beruht auf der Bestimmung des Ausmaßes der Leberschädigung, der entzündlichen Aktivität sowie der Viruslast. Hiermit sind regelmäßige fachärztliche Vorstellungen mit entsprechender Diagnostik verbunden. Trotz dieser ressourcenintensiven Diagnostik existieren jedoch Graubereiche, bei denen die verfügbaren Leitlinien uneinheitliche Empfehlungen aussprechen. In Entwicklungsländern ist die Situation entsprechend komplizierter. Hier stehen meist weniger Ressourcen zur Verfügung, gleichzeitig ist die HBV-Inzidenz oftmals sehr hoch. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat daher im vergangenen Jahr HBV-Therapieleitlinien veröffentlicht, die die Indikationsstellung zur antiviralen Therapie deutlich vereinfachen, wodurch sich die Zahl der Personen, die sich für eine Therapie qualifizieren, deutlich erhöhen wird. In diesem Kontext ist die vorliegende Arbeit von großer Bedeutung. Untersucht wurde letztlich der natürliche Verlauf bei chronisch HBV-infizierten Personen in Gambia, die sich nach den Leitlinien der Europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver, EASL) nicht für eine Therapie qualifizierten. So konnte gezeigt werden, dass es in der Gesamtkohorte von initial über 800 Personen nach fast 7 Jahren Nachbeobachtungszeit zwar zu 5 leberbedingten Todesfällen kam, sich jedoch von 544 Personen, die vollständig nachverfolgt werden konnten, nur 18 (3%) nach den gültigen Empfehlungen neu für eine antivirale Therapie qualifizierten. Weitere 18 Personen (3%) wiesen eine Fibroseprogression auf, ohne die Kriterien für eine antivirale Therapie zu erfüllen. Die überwiegende Mehrheit der Personen wies einen stabilen Infektionsverlauf ohne Progression der Lebererkrankung auf. Die Frage bleibt, ob diese verhältnismäßig niedrige Zahl an Personen mit einem progredienten Krankheitsverlauf die Ausweitung der Therapieindikation rechtfertigt. Zwar wird argumentiert, dass die antivirale Therapie sehr gut verträglich ist und somit einem breiten Einsatz nichts im Wege steht, andererseits ist die The-

rapieadhärenz von großer Wichtigkeit, da Therapieabbrüche nicht selten zu fulminanten viralen Flares bis hin zum Leberversagen führen können. Inwiefern daher eine Ausweitung der Therapieindikationen in ressourcenschwachen Ländern zu einer Zunahme solch dramatischer Verläufe führen könnte, bleibt abzuwarten. In jedem Falle sind die Ergebnisse dieser Studie von großer Bedeutung für unser Verständnis des natürlichen Verlaufs der unkomplizierten und unbehandelten HBV-Infektion. ■

Gastroenterology. 2024;167(7):1429-1445

Recompensation of chronic hepatitis C-related decompensated cirrhosis following direct-acting antiviral therapy: Prospective cohort study from a hepatitis C virus elimination program

Premkumar M, Dhiman RK, Duseja A, Mehtani R, Taneja S, Gupta E, Gupta P, Sandhu A, Sharma P, Rath S, Verma N, Kulkarni AV, Bhujade H, Chaluvashetty SB, Kalra N, Grover GS, Nain J, Reddy KR

Rekompensation bei dekompensierter Zirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis C nach direkt wirkenden antiviralen Medikamenten: prospektive Kohortenstudie im Rahmen eines Hepatitis-C-Eliminationsprogramms

Hintergrund und Ziele: Eine dekompensierte Zirrhose infolge chronischer Hepatitis C ist verbunden mit niedrigeren Raten eines anhaltenden virologischen Ansprechens (sustained virological response, SVR) in Woche 12 und einer unterschiedlichen Regression des Krankheits-schweregrads nach Gabe direkt wirkender antiviraler Medikamente. Die Autor*innen beurteilten die SVR-12-Raten, die Rekompensation (nach Baveno-VII-Kriterien) und das Überleben betroffener Patient*innen.

Methoden: Zwischen Juli 2018 und Juli 2023 wurde bei Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose infolge einer chronischen Hepatitis C nach Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten die SVR-12 beurteilt; anschließend folgte eine 6-monatige Nachbeobachtungszeit.

Ergebnisse: Von 6516 Patient*innen mit Zirrhose wurden 1152 mit dekompensierter Zirrhose eingeschlossen (Alter: $53,2 \pm 11,5$ Jahre; 63% Männer; Model for End-stage Liver Disease [MELD]-Na-Score: $16,5 \pm 4,6$; 87% Genotyp 3). Nach 1 Behandlungszyklus lag die SVR-12 bei 81,8%; nach einer Zusatztherapie betrug die SVR schließlich 90,8%. Zu den Dekompensationsereignissen zählten Aszites (1098; 95,3%), hepatische Enzephalopathie (191; 16,6%) und Varizenblutung (284; 24,7%). Der Aszites klang bei 86% wieder ab (bei 24% der Patient*innen konnten die Diuretika ausgeschlichen werden). Zu einer Rekompensation kam es bei 284 Patient*innen (24,7%) in einem medianen Zeitraum von 16,5 Monaten (Interquartilenabstand: 14,5–20,5). In der multivariaten Cox-proportionalen Hazard-Analyse waren ein niedriger Bilirubin-Wert (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 0,6; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,5–0,8; $p < 0,001$), eine International Normalized Ratio (aHR = 0,2; 95% CI: 0,1–0,3; $p < 0,001$), das Fehlen von großen Ösophagusvarizen (aHR = 0,4; 95% CI: 0,2–0,9; $p = 0,048$) oder Magenvarizen (aHR = 0,5; 95% CI: 0,3–0,7; $p = 0,022$) Vorhersagefaktoren für eine Rekompensation. Die portale

Hypertonie schritt bei 158 (13,7%) der Patient*innen fort; bei 4% kam es erneut zu Blutungen. Eine vorangegangene Dekompensation mit Varizenblutung (aHR = 1,6; 95% CI: 1,2–2,8; p = 0,042) und das Vorliegen großer Varizen (aHR = 2,9; 95% CI: 1,3–6,5; p < 0,001) waren mit einem Fortschreiten der portalen Hypertonie assoziiert. Eine weitere Dekompensation zeigte sich bei 221 Patient*innen (19%); 145 verstarben und 6 erhielten eine Lebertransplantation. Ein Rückgang im MELD-Na-Score von ≥ 3 wurde bei 409 (35,5%) und ein abschließender MELD-Na-Score von < 10 wurde bei 335 (29%) der Patient*innen beobachtet, wobei 2,9% trotz der SVR-12-Rate ein hepatozelluläres Karzinom entwickelten.

Schlussfolgerungen: Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) bis Woche 12 bei Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose infolge einer Hepatitis C in einer vom Genotyp 3 dominierten Population führte bei 24,7% der Patient*innen während eines Nachbeobachtungszeitraums von 4 Jahren im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens zu einer Rekompensation. Trotz des SVR-12 entwickelte sich bei 19% der Patient*innen eine neue hepatische Dekompensation und bei 2,9% ein hepatozelluläres Karzinom.

R.K. Dhiman, Department of Hepatology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Indien, E-Mail: rkpsdhiman@hotmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.08.018 ■

Gut. 2024;73(10):1702-1711

Porcine-derived pancreatic enzyme replacement therapy may be linked to chronic hepatitis E virus infection in cystic fibrosis lung transplant recipients

Thornton CS, Waddell BJ, Congly SE, Svishchuk J, Somayaji R, Fatovich L, Isaac D, Doucette K, Fonseca K, Drews SJ, Borlang J, Osiowy C, Parkins MD

Die Ersatztherapie mit Schweinepankreatin-Präparaten könnte mit chronischen Hepatitis-E-Virusinfektionen bei lungentransplantierten Mukoviszidose-Patient*innen in Zusammenhang stehen

Ziele: In Ländern mit hohem Einkommen sind Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) eine selten diagnostizierte porcine Zoonose. Nachdem unverhältnismäßig viele chronische HEV-Infektionen bei Mukoviszidose-Patient*innen nach einer Lungentransplantation festgestellt wurden, beabsichtigten die Autor*innen, die Epidemiologie dahinter zu verstehen und mögliche Ursachen zu ermitteln.

Studiendesign: Alle lungentransplantierten Mukoviszidose-Patient*innen, die im regionalen Mukoviszidose-Zentrum in Behandlung waren, wurden einem HEV-Screening unterzogen. Die HEV-Prävalenz in dieser Gruppe wurde mit der von nicht-transplantierten Mukoviszidose-Patient*innen verglichen und mit allen Patient*innen, die von 2016 bis 2022 im kanadischen Bundesstaat Alberta wegen des Verdachts auf HEV-Infektion getestet wurden. Bei denjenigen mit chronischer HEV-Infektion wurde eine Genom-Sequenzierung und eine phylogenetische Analyse durchgeführt. Da in der

Pankreasenzym-Ersatztherapie (pancreatic enzyme replacement therapy, PERT) Material porzinen Ursprungs verwendet wird, wurden PERT-Kapseln verschiedener Hersteller auf HEV getestet.

Ergebnisse: Der HEV-Nachweis im Serum war bei den transplantierten ähnlich wie bei den nicht-transplantierten Mukoviszidose-Patient*innen (6/29 [21%] vs. 16/83 [19%]; p = 0,89). Gegenüber allen anderen im Bundesstaat Alberta auf HEV getesteten Hepatitis-Patient*innen (n = 115/1079, 10,7%) hatten Mukoviszidose-Patient*innen ein 2-fach höheres relatives Risiko, HEV-positiv zu sein, und dieses Risiko war 4-mal höher als im kanadischen Durchschnitt. In ganz Alberta wurden nur 3 chronische HEV-Fälle identifiziert, die alle lungentransplantierte Mukoviszidose-Patient*innen (n = 3/29, 10,3%) waren. Phylogenetisch wurde nachgewiesen, dass es sich bei den Fällen um nicht-verwandte HEV-Stämme vom Genotyp 3a aus Schweinen handelte. 91% der Mukoviszidose-Patient*innen nahmen PERT ein (im Median 8760 Kapseln/Person/Jahr). HEV-RNA wurde mittels RT-qPCR bei 44% (47/107) der PERT-Kapseln nachgewiesen, dabei korrelierten die Sequenzen mit den jeweiligen chronischen HEV-Fällen.

Schlussfolgerung: Bei Mukoviszidose-Patient*innen ist unverhältnismäßig oft das Hepatitis-E-Virus (HEV) im Serum nachweisbar, unabhängig davon, ob sie eine Transplantation hatten oder nicht. Eine chronische HEV-Infektion war nur bei transplantierten Mukoviszidose-Patient*innen evident. HEV kann ein signifikantes Risiko für Mukoviszidose-Patient*innen darstellen. Daher sind Studien erforderlich, in der die Inzidenz und Prävalenz von HEV bei Mukoviszidose-Patient*innen beurteilt werden, sowie die Rolle, die eine Pankreasenzym-Ersatztherapie dabei spielen könnte.

M.D. Parkins, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada, E-Mail: mdparkin@ucalgary.ca

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330602 ■

J Hepatol. 2024;81(4):621-629

Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase 3 randomized trial

Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Ciesek S, Manuilov D, Mercier RC, Da BL, Chee GM, Li M, Flaherty JF, Lau AH, Osinusi A, Schulze zur Wiesch J, Cornberg M, Zeuzem S, Lampertico P

Bulevirtid-Monotherapie bei Patient*innen mit chronischer HDV-Infektion: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in einer 96-wöchigen randomisierten Phase-III-Studie

Hintergrund und Ziele: Bulevirtid (BLV), der erste Entry-Inhibitor seiner Art, ist in Europa zur Behandlung der chronischen Hepatitis D (CHD) zugelassen. Die Monotherapie mit BLV war in der MYR301-Studie der verzögerten Behandlung in Woche (W) 48, dem primären Wirksamkeitseindpunkt, überlegen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Fortsetzung der BLV-Therapie

bis W96 die virologischen und biochemischen Ansprechraten erhöhen würde, insbesondere bei Patient*innen, die bis W24 kein virologisches Ansprechen erreicht hatten.

Methoden: In dieser laufenden offenen randomisierten Phase-III-Studie wurden Patient*innen mit CHD (n = 150) nach dem Zufallsprinzip in 3 Gruppen (1:1:1) aufgeteilt und erhielten eine Behandlung mit BLV 2 mg/Tag (n = 49) oder 10 mg/Tag (n = 50), jeweils für die Dauer von 144 Wochen, oder eine verzögerte Behandlung für die Dauer von 48 Wochen, gefolgt von BLV 10 mg/Tag für die Dauer von 96 Wochen (n = 51). Kombiniertes Ansprechen war definiert als nicht mehr nachweisbare Hepatitis-D-Virus-RNA (HDV-RNA) oder ein Rückgang der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml im Vergleich zum Ausgangswert und eine Normalisierung des Alanin-Aminotransferase-Werts (ALT). Weitere Endpunkte waren ein virologisches Ansprechen, eine ALT-Normalisierung und eine Veränderung der HDV-RNA.

Ergebnisse: Von 150 Patient*innen schlossen 143 (95%) die 96 Wochen dauernde Studie ab. Es zeigte sich ein anhaltendes und/oder verbessertes Ansprechen zwischen W48 und W96, dabei waren die kombinierten virologischen und biochemischen Ansprechraten bei BLV 2 und 10 mg ähnlich. Von den Patient*innen mit einem suboptimalen frühen virologischen Ansprechen bis W24 erreichten 43% der Non-Responder und 82% der Teilresponder ein virologisches Ansprechen bis W96. Die Verbesserung der biochemischen Werte trat häufig unabhängig vom virologischen Ansprechen auf. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist leicht ausgeprägt, und in Verbindung mit BLV traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Schlussfolgerungen: Bei längerfristiger Therapie mit Bulevirtid (BLV) waren das virologische und biochemische Ansprechen anhaltend und/oder verbessert, und zwar auch bei Patient*innen mit suboptimalem frühem virologischem Ansprechen. Die Monotherapie mit BLV bei chronischer Hepatitis D war sicher und wurde bis Woche 96 gut vertragen.

H. Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, E-Mail: wedemeyer.heiner@mh-hannover.de

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.001 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(12):1121-1132

VIR-2218 (elebsiran) plus pegylated interferon-alfa-2a in participants with chronic hepatitis B virus infection: A phase 2 study

Yuen MF, Lim YS, Yoon KT, Lim TH, Heo J, Tangkijvanich P, Tak WY, Thanawala V, Cloutier D, Mao S, Arizpe A, Cathcart AL, Gupta SV, Hwang C, Gane E

VIR-2218 (Elebsiran) plus pegyliertes Interferon alfa-2a bei chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion: eine Phase-II-Studie

Hintergrund: Chronische Infektionen mit Hepatitis-B-Virus (HBV) bleiben weltweit ein großes Problem, da mit den aktuellen Therapien nur selten eine Seroclearance des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) erreicht wird. VIR-2218 (Elebsiran), ein Wirkstoff mit Small inter-

fering RNA (siRNA) gegen HBV-Transkripte, reduziert die HBsAg-Konzentration. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und antivirale Wirksamkeit einer Behandlung mit VIR-2218 mit und ohne pegyliertes Interferon alfa-2a bei Patient*innen mit chronischer HBV-Infektion zu beurteilen.

Methoden: Diese offene Phase-II-Studie wurde an 23 Zentren in 6 Ländern (Neuseeland, Australien, Hongkong, Thailand, Südkorea und Malaysia) durchgeführt. Für die Teilnahme geeignet waren Erwachsene (Alter: 18–65 Jahre) mit chronischer HBV-Infektion ohne Zirrhose und mit einem HBsAg-Wert über 50 IE/ml und einem HBV-DNA-Wert unter 90 IE/ml, die mindestens 2 Monate lang eine Dauertherapie mit nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) erhielten. Die Teilnehmer*innen wurden in 1 von 6 Kohorten aufgenommen und erhielten alle 4 Wochen subkutan VIR-2218 200 mg, und zwar entweder mit oder ohne subkutane Verabreichung von 180 µg pegyliertem Interferon alfa-2a pro Woche. Kohorte 1 erhielt 6 Dosen VIR-2218 (d. h. insgesamt 20 Wochen lang); Kohorte 2 erhielt 6 Dosen VIR-2218 ab Tag 1 plus 12 Dosen pegyliertes Interferon alfa-2a ab Woche 12 (insgesamt 24 Wochen); Kohorte 3 erhielt 6 Dosen VIR-2218 und 24 Dosen pegyliertes Interferon alfa-2a (insgesamt 24 Wochen); Kohorte 4 erhielt 6 Dosen VIR-2218 und bis zu 48 Dosen pegyliertes Interferon alfa-2a (insgesamt 48 Wochen); Kohorte 5 erhielt bis zu 13 Dosen VIR-2218 und bis zu 44 Dosen pegyliertes Interferon alfa-2a (insgesamt 48 Wochen); und Kohorte 6 erhielt 3 Dosen VIR-2218 und 12 Dosen pegyliertes Interferon alfa-2a (insgesamt 12 Wochen). Die primären Endpunkte waren das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und die Ergebnisse der klinischen Beurteilung (einschließlich Laborergebnisse). Die sekundären Endpunkte waren der Mittelwert der maximalen Senkung des HBsAg im Serum zu einem beliebigen Zeitpunkt; der Anteil der Teilnehmer*innen mit im Serum nicht mehr nachweisbarem HBsAg (Seroclearance) zu einem beliebigen Zeitpunkt und für eine Dauer von mindestens 6 Monaten nach Behandlungsende; und der Anteil der Teilnehmer*innen mit Anti-HBs-Serokonversion zu einem beliebigen Zeitpunkt. Bei Patient*innen mit nachgewiesenem HBe-Antigen (HBeAg) untersuchten die Autor*innen auch den Anteil der HBeAg-Seroclearance oder der Anti-HBeAg-Serokonversion zu einem beliebigen Zeitpunkt. **Erkenntnisse:** Zwischen dem 2. Juli 2020 und 2. November 2021 wurden 124 Personen hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme gescreent, und 84 wurden aufgenommen (15 in Kohorte 1, 15 in Kohorte 2, 18 in Kohorte 3, 18 in Kohorte 4, 13 in Kohorte 5 und 5 in Kohorte 6). Die Teilnehmer*innen waren überwiegend HBeAg-negativ, asiatisch und männlich (66 [79%] Männer und 18 [21%] Frauen). Die meisten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TAEs) waren vom Schweregrad 1–2. Drei (20%) Teilnehmer*innen in Kohorte 1, 4 (27%) in Kohorte 2, 8 (44%) in Kohorte 3, 7 (39%) in Kohorte 4, 6 (46%) in Kohorte 5 und 2 (40%) in Kohorte 6 berichteten von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit VIR-2218. 12 (80%) Teilnehmer*innen in Kohorte 2, 12 (67%) in Kohorte 3, 14 (78%) in Kohorte 4, 13 (100%) in Kohorte 5 und 3 (60%) in Kohorte 6 berichteten von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit pegyliertem Interferon alfa-2a. Bei 2 (13%) Teilnehmer*innen in Kohorte 1 war der Alanin-Aminotransferase-Wert gestiegen, wohingegen dies bei 13 (87%) Teilnehmer*innen in Kohorte 2, 15 (83%) in Kohorte 3, 17 (94%) in Kohorte 4, 11 (85%) in Kohorte 5

und 3 (60%) in Kohorte 6 zutraf. Der Mittelwert der maximalen Veränderung der HBsAg-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert zu einem beliebigen Zeitpunkt war $-2,0 \log_{10}$ IE/ml (95% Konfidenzintervall: $-2,1$ bis $-1,8$) in Kohorte 1, $-2,2 \log_{10}$ IE/ml ($-2,5$ bis $-1,8$) in Kohorte 2, $-2,5 \log_{10}$ IE/ml ($-2,8$ bis $-2,1$) in Kohorte 3, $-2,4 \log_{10}$ IE/ml ($-3,1$ bis $-1,8$) in Kohorte 4, $-3,0 \log_{10}$ IE/ml ($-3,7$ bis $-2,3$) in Kohorte 5 und $-1,7 \log_{10}$ IE/ml ($-2,1$ bis $-1,4$) in Kohorte 6. 11 Teilnehmer*innen (1 in Kohorte 2, 1 in Kohorte 3, 5 in Kohorte 4 und 4 in Kohorte 5), die VIR-2218 plus pegyliertes Interferon alfa-2a erhielten, hatten zu irgendeinem Zeitpunkt eine HBsAg-Seroclearance. Von diesen wiesen 10 (91%; 1 in Kohorte 2, 5 in Kohorte 4 und 4 in Kohorte 5) HBs-Antikörper im Serum auf. Sechs Teilnehmer*innen (1 in Kohorte 2, 3 in Kohorte 4 und 2 in Kohorte 5) wiesen eine anhaltende HBsAg-Seroclearance bis 24 Wochen nach Behandlungsende auf. Niemand von den Teilnehmer*innen unter Monotherapie mit VIR-2218 (Kohorte 1) oder 12-wöchiger Therapie mit VIR-2218 plus pegyliertem Interferon alfa-2a (Kohorte 6) wies eine HBsAg-Seroclearance auf. Bei 12 (42%) von 26 Teilnehmer*innen (1/4 in Kohorte 1, 2/6 in Kohorte 2, 4/7 in Kohorte 3, 4/6 in Kohorte 4 und 1/3 in Kohorte 5), die bei Studienbeginn HBeAg-positiv gewesen waren, zeigte sich eine HBeAg-Seroclearance oder Anti-HBe-Serokonversion.

Interpretation: Die Ergebnisse dieser Phase-II-Studie sprechen für die Weiterentwicklung von VIR-2218 als potenzielle Therapie für Patient*innen mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion. Es laufen derzeit weitere klinische Studien zur Untersuchung von VIR-2218 mit und ohne pegyliertes Interferon alfa-2a in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper, der das Hepatitis-B-Oberflächenantigen zum Ziel hat.

M.F. Yuen, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, E-Mail: mfyuen@hkucc.hku.hk

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00237-1 ■

Steatotische Lebererkrankungen inkl. MASLD

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(12):1090-1100

Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial

Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, Kemble G, Martins EB, McCulloch W, O'Farrell M, Tsai WW, Cobiella J, Lawitz E, Rudraraju M, Harrison SA

Denifanstat zur Behandlung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie

Hintergrund: Denifanstat, ein oraler Inhibitor des Fettsäuresynthese-Gens (fatty acid synthase, FASN) blockiert die De-novo-Lipogenese, einen zentralen Signalweg, der zur progressiven Lipotoxizität, Entzündung und

Fibrose bei der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) führt. Diese Studie hatte zum Ziel, die Sicherheit und die Wirksamkeit von Denifanstat zur Verbesserung der Leberhistologie bei Patient*innen mit MASH und mittelschwerer bis fortgeschrittener Fibrose zu untersuchen.

Methoden: Diese multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie wurde an 100 Prüfzentren in den USA, Kanada und Polen durchgeführt. Nach einer Screeningphase von bis zu 90 Tagen wurden Teilnehmer*innen ab 18 Jahren mit bioptisch bestätigter MASH und Fibrose im Stadium F2 oder F3 nach dem Zufallsprinzip (2:1) ausgewählt und erhielten über einen Zeitraum von 52 Wochen einmal täglich entweder 50 mg Denifanstat oral oder ein Placebo. Die Teilnehmer*innen wurden über ein zentral verwaltetes interaktives Web-Response-System dynamisch den Behandlungsgruppen zugewiesen und nach Typ-2-Diabetes, Region und Fibroestadium stratifiziert. Die Prüfärzte, Patient*innen und der Sponsor wussten bis zur Schließung der Datenbank nicht, wer welcher Gruppe angehörte. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren eine Verbesserung des Scores für die Aktivität der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS) um mindestens 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose oder ein Abklingen der MASH mit einer Verbesserung des NAS um mindestens 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose in Woche 52, bewertet anhand einer Intention-to-Treat-Analyse (ITT). Die Sicherheit wurde bei allen Teilnehmer*innen untersucht, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Erkenntnisse: Von den 1087 Personen, die zwischen dem 2. Juni 2021 und dem 28. Juni 2022 an der Screening-Untersuchung teilgenommen hatten, wurden 168 geeignete Teilnehmer*innen randomisiert einer Behandlung mit täglich 1 Dosis 50 mg Denifanstat (n = 112) oder Placebo (n = 56) zugewiesen. Alle 168 Teilnehmer*innen (100 weiblich, 68 männlich) erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation. In der ITT-Population wiesen 42 (38%) der 112 Teilnehmer*innen in der Denifanstat-Gruppe eine Verbesserung des NAS um mindestens 2 Punkte auf, ohne dass sich die Fibrose verschlechterte, versus 9 (16%) der 56 Teilnehmer*innen in der Placebogruppe (allgemeine Risikodifferenz 21,0%, 95% Konfidenzintervall [CI]: 8,1–33,9; p = 0,0035). 29 (26%) der 112 Teilnehmer*innen in der Denifanstat-Gruppe zeigten ein Abklingen der MASH mit einer Verbesserung des NAS um mindestens 2 Punkte ohne eine Verschlechterung der Fibrose im Vergleich zu 6 (11%) der 56 Teilnehmer*innen in der Placebogruppe (allgemeine Risikodifferenz 13,0%, 0,7–25,3; p = 0,0173). Die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse waren COVID-19 (19/112 [17%] in der Denifanstat-Gruppe vs. 6/56 [11%] in der Placebogruppe), Symptome des trockenen Auges (10/112 [9%] vs. 8/56 [14%]) und Alopezie (21/112 [19%] vs. 2/56 [4%]). Alle unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurden, waren vom Schweregrad 1 oder 2. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (13 [12%] bei den 112 Teilnehmer*innen in der Denifanstat-Gruppe vs. 3 [5%] bei den 56 in der Placebogruppe) wurde als arzneimittelbedingt eingestuft.

Interpretation: Die Behandlung mit Denifanstat führte zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Krankheitsaktivität, einem Abklingen der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) und der Fibrose. Die Ergebnisse dieser

Phase-IIb-Studie sprechen für die weitere Untersuchung von Denifanstat in Studien der Phase III.

R. Loomba, MASLD Research Center, University of California at San Diego, Altman Clinical and Translational Research Institute, La Jolla, CA, USA, E-Mail: roloomba@health.ucsd.edu

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00246-2 ■

Hepatology. 2024;80(4):916-927

Effects of empagliflozin on liver fat in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Cheung KS, Ng HY, Hui RWH, Lam LK, Mak LY, Ho YC, Tan JT, Chan EW, Seto WK, Yuen MF, Leung WK

Wirkungen von Empagliflozin auf das Leberfett bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung ohne Diabetes mellitus: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Die Autor*innen untersuchten, ob Empagliflozin die hepatische Steatose bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) ohne Diabetes mellitus reduziert.

Ansatz und Ergebnisse: Für diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, prüfärztlich initiierte Studie wurden Erwachsene aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert. Geeignete Teilnehmer*innen ohne Diabetes mellitus (Plasmaglukose nüchtern < 7 mmol/l und HbA1c < 6,5%), deren durch Magnetresonanztomografie ermittelte Protonendichte-Fettfraktion (MRT-PDFF) \geq 5% betrug, wurden randomisiert einer 52-wöchigen Behandlung mit täglich 10 mg Empagliflozin oder Placebo zugeteilt (Verhältnis 1:1). Die MRT-PDFF wurde bei Studienbeginn (Baseline) und bei Behandlungsende (end of treatment, EOT) durchgeführt. Der primäre Endpunkt war der Unterschied in der Veränderung der MRT-PDFF zwischen den beiden Gruppen bei EOT. Die sekundären Endpunkte waren die Rückbildung der hepatischen Steatose (MRT-PDFF < 5%), eine Senkung der Alanin-Aminotransferase auf \geq 17 E/l, ein Rückgang der MRT-PDFF auf \geq 30%, eine Kombination aus beidem, sowie Veränderungen der anthropometrisch und im Labor ermittelten Parameter bei EOT. Alle Ergebnisse basierten auf einer Intention-to-Treat-Analyse. Von 98 rekrutierten Teilnehmer*innen (medianes Alter: 55,7 Jahre [Interquartilenabstand: 49,5–63,4]; männlich: 54 [55,1%]) wurde bei 97 (Empagliflozin: 49, Placebo: 48; mediane MRT-PDFF: 9,7% vs. 9,0%) die MRT-PDFF bei EOT wiederholt. In der Empagliflozin-Gruppe zeigte sich ein stärkerer Rückgang der medianen MRT-PDFF im Vergleich zur Placebo-Gruppe (-2,49% vs. -1,43%; $p = 0,025$), mit einem nicht-signifikanten Trend zur Rückbildung der Lebersteatose (44,9% vs. 28,6%; $p = 0,094$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Senkung der Alanin-Aminotransferase auf \geq 17 E/l (16,3% vs. 12,2%; $p = 0,564$), dem Rückgang der MRT-PDFF auf \geq 30% (49,0% vs. 40,8%; $p = 0,417$) und dem kombinierten

Ergebnis (8,2% vs. 8,2%; $p = 1,000$). Die Empagliflozin-Gruppe verzeichnete eine stärkere Verringerung des Körpergewichts (-2,7 vs. -0,2 kg), des Taillenumfangs (-2,0 vs. 0 cm), des Nüchternblutzuckers (-0,3 vs. 0 mmol/l) und des Ferritins (-126 vs. -22 pmol/l) (alle $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Die Verabreichung von Empagliflozin für die Dauer von 52 Wochen reduziert den Leberfettgehalt bei Patient*innen mit nicht-diabetischer, metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung.

M.F. Yuen oder W.K. Leung, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, E-Mail: mfyuen@hkucc.hku.hk oder E-Mail: waikleung@hku.hk

DOI: 10.1097/hep.0000000000000855 ■

J Hepatol. 2024;81(6):930-940

Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gomez E, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, Puchades L, Rivera-Esteban J, Perelló C, Puente A, Gomez-Medina C, Escudero-García D, Serra MA, Bataller R, Crespo J, Arias-Loste MT

Geringer bis mäßiger Alkoholkonsum ist bei Personen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung mit erhöhter Fibrose assoziiert

Hintergrund und Ziele: Sowohl metabolische Dysfunktion als auch Alkoholkonsum führen zu steatotischer Lebererkrankung (steatotic liver disease, SLD). Die Unterscheidung zwischen der metabolische Dysfunktion-assoziiertes SLD (metabolic dysfunction-associated SLD, MASLD) und der metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischen Lebererkrankung mit erhöhtem Alkoholgebrauch (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with increased alcohol intake, MetALD) basiert auf willkürlichen Schwellenwerten für den Alkoholkonsum. Daher untersuchten die Autor*innen die Auswirkungen verschiedener Grade des Alkoholkonsums auf den Schweregrad der SLD und deren Interaktion mit metabolischen Komorbiditäten.

Methoden: Das Autorenteam führte eine bevölkerungsbasierte Studie anhand von Daten aus Spanien (Ableitungskohorte) und den USA (Validierungskohorte) durch, die mittels transients Elastografie ermittelt worden waren. Zur Definition von SLD wurde ein kontrollierter Dämpfungsparameter (controlled attenuation parameter) von \geq 275 dB/m verwendet. MASLD war definiert als Vorliegen mindestens eines kardiometabolischen Risikofaktors. Bei Patient*innen mit MASLD war geringer Alkoholkonsum als durchschnittlich 5–9 alkoholische Getränke/Woche, mäßiger Konsum als 10–13 alkoholische Getränke/Woche bei Frauen bzw. 10–20 alkoholische Getränke/Woche bei Männern und erhöhter Alkoholkonsum (MetALD) als 14–35 alkoholische Getränke/Woche bei Frauen bzw. 21–42 Getränke/Woche bei Männern definiert. Signifikante Fibrose war als Leber-

steifigkeit ≥ 8 kPa definiert und metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) mit erhöhtem Risiko als FAST-Score $\geq 0,35$.

Ergebnisse: Die Ableitungskohorte umfasste 2227 Teilnehmer*innen mit MASLD (von denen 9% einen geringen und 14% einen mäßigen Alkoholkonsum angaben) und 76 Fälle mit MetALD. Die Gesamtprävalenz der Fälle mit signifikanter Fibrose und MASH mit erhöhtem Risiko betrug 7,6% bzw. 14,8%. In der multivariaten Analyse war Alkoholkonsum unabhängig voneinander mit signifikanter Fibrose und MASH mit erhöhtem Risiko assoziiert. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der Prävalenz von signifikanter Fibrose und MASH mit erhöhtem Risiko in Bezug auf die Anzahl der Getränke/Woche und die Anzahl der kardiometabolischen Faktoren. Die Validierungskohorte umfasste 1732 Teilnehmer*innen mit MASLD, von denen 17% eine signifikante Fibrose und 13% eine MASH mit erhöhtem Risiko aufwiesen. In dieser Kohorte wurde der Zusammenhang zwischen mäßigem Konsum und MASLD mit Progressionsrisiko validiert (Odds-Ratio = 1,69, 95% Konfidenzintervall: 1,06–2,71).

Schlussfolgerungen: Ein mäßiger Alkoholkonsum wird bei metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (MASLD) häufig beobachtet und erhöht das Risiko einer fortschreitenden Erkrankung ähnlich stark wie bei metabolischer Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung mit erhöhtem Alkoholgebrauch (MetALD).

R. Bataller, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: bataller@clinic.cat

oder

J. Crespo, Gastroenterology and Hepatology Department, Clinical and Translational Research in Digestive Diseases, Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Kantabrien, Spanien, E-Mail: javier.crespo@scsalud.es

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.036 ■

Gut. 2024;73(12):2054-2061

Synergistic association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and metformin on liver and non-liver complications in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Mao X, Zhang X, Kam L, Chien N, Lai R, Cheung KS, Yuen MF, Cheung R, Seto WK, Nguyen MH

Synergistische Wirkung von Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren und Metformin auf hepatische und nicht-hepatische Komplikationen bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung

Zielsetzung: Typ-2-Diabetes mellitus und metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung treten häufig gemeinsam auf (diabetische MASLD) und verschlechtern die hepatischen und nicht-hepatischen

Outcomes, doch gibt es nur wenige wirksame Arzneimitteltherapien. Das Autorenteam wollte die Langzeitwirkung des Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitors (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT-2i) auf die hepatischen und nicht-hepatischen Outcomes bei Patient*innen mit diabetischer MASLD untersuchen.

Studiendesign: In dieser populationsbasierten Kohortenstudie wurden Patient*innen mit diabetischer MASLD aus den Merative MarketScan Research Databases (April 2013 und Dezember 2021) erfasst. Aktive Vergleichspräparate waren andere blutzuckersenkende Mittel (other glucose-lowering drugs, oGLDs). Die primären Endpunkte umfassten Leberkomplikationen, einschließlich hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) und Leberzirrhose, sowie nicht-hepatische Komplikationen, einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen (cardiovascular disease, CVD), chronische Nierenerkrankungen (chronic kidney disease, CKD) und nicht-hepatische Krebserkrankungen. Die Analyse erfolgte mittels Propensity-Score-Matching und unter Anwendung von Cox-Regressionsmodellen.

Ergebnisse: Im Vergleich zu oGLD hatte die Gruppe unter SGLT-2i ein signifikant geringeres Risiko für HCC (Hazard Ratio [HR] = 0,76, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,62–0,93), Leberzirrhose (HR = 0,80, 95% CI: 0,76–0,84), CVD (HR = 0,82, 95% CI: 0,79–0,85) und CKD (HR = 0,66, 95% CI: 0,62–0,70) und nicht-hepatische Krebserkrankungen (HR = 0,81, 95% CI: 0,76–0,86). Im Vergleich zu denjenigen ohne Medikation mit Metformin und SGLT-2i wurde bei Patient*innen unter Metformin oder SGLT-2i (HRs = 0,76–0,97) und denjenigen unter Kombinationstherapie (HRs = 0,58–0,79) ein schrittweise abnehmendes Risiko beobachtet. Das geringere Risiko zeigte sich auch bei Leberdekompensation, kompensierter Zirrhose, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen im Endstadium und bestimmten häufigen Krebsarten (HRs = 0,61–0,84).

Schlussfolgerung: In einer landesweiten Kohorte war das Risiko für hepatische und nicht-hepatische Komplikationen bei Patient*innen mit Diabetes und mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung, die Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren anwendeten, wesentlich geringer als bei jenen, die andere blutzuckersenkende Medikamente einnahmen. Durch die gleichzeitige Einnahme von Metformin wurde das Risiko weiter gesenkt.

M.H. Nguyen, Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, USA, E-Mail: mindiehn@stanford.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332481 ■

EXPERTENMEINUNG



Dr. Dr. Natascha Röhlen

Vorteile der Diabetestherapie mit SGLT-2-Inhibitoren bei MASLD-Patient*innen

Die metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (MASLD) ist in westlichen Industrienationen die häufigste chronische Lebererkrankung und

betrifft circa 30% der Bevölkerung weltweit. Sowohl leberspezifische als auch kardiovaskuläre Komplikationen sind für die erhöhte Mortalität von Patient*innen mit MASLD verantwortlich. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht hierbei insbesondere das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und kardiovaskuläre Ereignisse. Mao et al. untersuchten in ihrer in *Gut* veröffentlichten bevölkerungsbasierten retrospektiven Kohortenstudie den Einfluss einer Diabetestherapie mit Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitoren bei MASLD-Patient*innen auf hepatologische und nicht-hepatologische Komplikationen der Erkrankung. Mithilfe einer US-weiten Datenbank und dokumentierten Gesundheitsdaten aus den Jahren 2007–2021 wurden insgesamt 399.126 Patient*innen mit MASLD und einem Typ-2-Diabetes (54,3% weiblich, mittleres Alter: 54,4 Jahre) eingeschlossen. Patient*innen der SGLT-2-Inhibitor-Gruppe (Einnahme eines SGLT-2-Inhibitors alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika, 15,7% aller eingeschlossenen Patient*innen) waren häufiger übergewichtig und hatten häufiger diabetische Folgeerkrankungen bei Studieneinschluss im Vergleich zur Gruppe der Patient*innen mit Einnahme anderer Antidiabetika (oGLD-Gruppe, Einnahme von einem oder mehreren der folgenden Antidiabetika: Metformin, Insulin, Sulfonylharnstoffe, alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Thiazolidinedione, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Glucagon-like-Peptid-1-Agonisten, Meglitinide). Nach Propensity-Score-Matching zum Ausgleich der Baseline-Charakteristika wurden je nach analysiertem Endpunkt 39.822–53.628 Patient*innen pro Behandlungsgruppe analysiert. Interessanterweise zeigte sich eine signifikant niedrigere Inzidenz der Leberzirrhose und des HCCs, aber auch von kardiovaskulären Erkrankungen, einer chronischen Nierenerkrankung und nicht-hepatologischen Tumorerkrankungen unter SGLT-2-Inhibitor-Einnahme. Die größte Risikoreduktion zeigte sich hierbei im Hinblick auf das Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung (Hazard-Ratio [HR] = 0,66; $p < 0,001$) und die Inzidenz des HCCs (HR = 0,76; $p < 0,001$). Signifikant positiv beeinflusste sekundäre Endpunkte beinhalten zudem das Auftreten einer hepatischen Dekompensation (HR = 0,79; $p < 0,001$), eines Herzinfarktes, Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz (HR = 0,66; $p < 0,001$) und der terminalen Niereninsuffizienz (HR = 0,61; $p < 0,001$). Die Risikoreduktion war auch in den nach Geschlecht, Alter, diabetologischen Folgeerkrankungen und Einnahmedauer der diabetischen Medikation gebildeten Subgruppen konsistent. Bemerkenswerterweise zeigte sich unter der kombinierten Einnahme von Metformin und SGLT-2-Inhibitoren ein synergistisch protektiver Effekt auf alle primären Endpunkte im Vergleich zur Einnahme der Einzelsubstanzen. Zusammengefasst unterstreichen diese Daten erneut die Notwendigkeit einer interdisziplinär hepatologischen und diabetologischen Behandlung von Patient*innen mit MASLD und einem Diabetes mellitus Typ 2. Während die aktuelle Studie an einer großen Anzahl an Patient*innen die protektiven Effekte von SGLT-2-Inhibitoren und Metformin im Hinblick auf leberspezifische, aber auch weitere Komplikationen untermauert, zeigen andere neuere Studien protektive Effekte von GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf hepatologische Endpunkte bei Patient*innen mit MASLD (Engström A et al., *Hepatology*. 2024; Simon TG et al., *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022). So sollten innerhalb der entsprechenden Indikation und Zulassungsbeschränkung (wie auch in der aktuellen Leitlinie der European Association for the Study of the Liver [EASL] beschrieben) SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-

Analoge und Metformin für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei MASLD-Patient*innen bevorzugt eingesetzt werden. Bemerkenswert sind auch die beobachteten protektiven Effekte auf die Inzidenz des HCCs sowie andere Tumorerkrankungen. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie sind die Abhängigkeit dieser protektiven Effekte von der Blutzuckereinstellung, aber auch die molekularen Mechanismen der beschriebenen tumorpräventiven Effekte unklar. Zukünftige prospektive Studien sind notwendig, um diese Fragen zu beantworten. ■

JHEP Rep. 2024;6(10):101160

MASLD-related HCC: Multicenter study comparing patients with and without cirrhosis

Vitellius C, Desjonqueres E, Lequoy M, Amaddeo G, Fouchard I, N'kontchou G, Canivet CM, Zioli M, Regnault H, Lannes A, Oberti F, Boursier J, Ganne-Carrie N

MASLD-bedingtes hepatozelluläres Karzinom: eine multizentrische Studie zum Vergleich von Patient*innen mit und ohne Zirrhose

Hintergrund und Ziele: Trotz seiner zunehmenden Häufigkeit sind die Merkmale des hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) im Zusammenhang mit metabolischer Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) bei Patient*innen ohne Zirrhose nach wie vor nicht ausreichend erforscht. Die Autor*innen verglichen die Merkmale, die Behandlung, das Überleben und die Trends bei MASLD-bedingtem HCC bei Patient*innen mit oder ohne zugrunde liegender Zirrhose in einer großen multizentrischen Kohorte.

Methoden: In die Studie wurden 354 Fälle von MASLD-bedingtem HCC aufgenommen, die zwischen 2007 und 2018 im Rahmen der Lebertumor-Konferenzen an 4 französischen Universitätskliniken vorgestellt worden waren. Die Daten wurden aus den Datenbanken der Tumorkonferenzen und aus dem französischen Geburten- und Sterberegister entnommen.

Ergebnisse: Bei 35% der HCC-Fälle lag keine Zirrhose vor. Ein HCC wurde bei 60% der Patient*innen mit Zirrhose mittels Screening diagnostiziert und war bei 72% der Patient*innen ohne Zirrhose ein Zufallsbefund. Die Patient*innen ohne Zirrhose waren älter, hatten eine größere Tumormasse, aber auch eine bessere Leberfunktion als die Patient*innen mit Zirrhose. Die Patient*innen ohne Zirrhose zeigten ein besseres Gesamtüberleben als diejenigen mit Zirrhose ($p = 0,043$). Jedoch war Zirrhose nicht unabhängig mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Die unabhängigen Prädiktoren umfassten das Alter sowie die Leberfunktion, Tumormasse und Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikation. Die Patient*innen ohne Zirrhose wurden häufiger operiert als diejenigen mit Zirrhose (41% vs. 11%; $p < 0,001$), auch wenn die größten Tumoren ≥ 5 cm maßen (42% vs. 14%; $p = 0,002$) oder 4 oder mehr Läsionen vorlagen (19% vs. 2%; $p = 0,024$). Bei den Patient*innen (mit/ohne Zirrhose), die sich einer Operation unterzogen, unterschied sich das Überleben nicht signifikant. Das Verhältnis Zirrhose/keine Zirrhose blieb während der Studiendauer stabil.

Schlussfolgerungen: Insgesamt 35% der hepatozellulären Karzinome bei metabolische Dysfunktion-assoziiierter steatotischer Lebererkrankung entfallen auf Patient*innen ohne Zirrhose. Diese haben schlechte Prognosefaktoren (höheres Alter und größere Tumoren), aber auch eine bessere Leberfunktion, was im Vergleich zu Patient*innen mit Zirrhose eine aggressivere Behandlung fortgeschrittener Tumoren und ein besseres Überleben ermöglicht.

C. Vitellius, Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, Frankreich,
E-Mail: carole.vitellius@chu-angers.fr

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101160 ■

AIH, PBC, PSC

Hepatology. 2024;80(5):1026-1040

Optimizing thiopurine therapy in autoimmune hepatitis: A multicenter study on monitoring metabolite profiles and co-therapy with allopurinol

Weltzsch JP, Bartel CF, Waldmann M, Renné T, Schulze S, Terziroli Beretta-Piccoli B, Papp M, Oo YH, Ronca V, Sebode M, Lohse AW, Schramm C, Hartl J

Optimieren der Thiopurin-Therapie bei der Autoimmunhepatitis: eine multizentrische Studie zur Überwachung von Metabolit-Profilen und zur Kombinationstherapie mit Allopurinol

Hintergrund und Ziele: Bei der Autoimmunhepatitis stellt die komplette biochemische Remission (complete biochemical remission, CBR) mit der derzeitigen gewichtsbezogenen Dosierung von Thiopurin eine Herausforderung dar. Es wurde untersucht, ob Patient*innen in Bezug auf eine CBR nach einem Zielbereich für Thiopurin-Metaboliten stratifiziert werden könnten. Zudem wurden die Auswirkungen einer Erhöhung der Azathioprin-Dosis und einer Kombinationstherapie mit Allopurinol bei niedrig dosierten Thiopurinen auf die Metabolit-Profile und das Ansprechen auf die Behandlung erforscht.

Ansatz und Ergebnisse: Die Beziehung zwischen Metaboliten und dem Ansprechen auf die Behandlung wurde bei 337 Personen aus 4 Studienzentren in Europa beurteilt. In einer globalen Querschnittsanalyse waren die aktiven Metaboliten 6-Thioguanin-Nukleotide (6TGN) bei Personen mit oder ohne CBR vergleichbar. Eine Analyse von Patient*innen durch aufeinander folgende Messungen über 4 Jahre (n = 146) zeigte jedoch im Schnitt einen höheren 6TGN-Spiegel bei Patient*innen mit stabiler CBR (260 pmol/0,2 ml) als bei solchen, die keine dauerhafte CBR (181 pmol/0,2 ml; p = 0,0014) oder nie eine CBR erreichten (153 pmol/0,2 ml; p < 0,0001), wobei der optimale Cut-off-Wert für 6TGN bei ≥ 223 pmol/0,2 ml (Sensitivität: 76% und Spezifität: 78%) lag. Lediglich bei 42% lag der 6TGN-Spiegel bei der gewichtsbezogenen Dosierung bei ≥ 223 pmol/0,2 ml, da die Dosen schwach mit 6TGN korrelierten, aber besser mit 6-Methylmercaptopurin (6MMP), einem mit Toxizität assoziierten Metaboliten. Eine Erhöhung der

Azathioprin-Dosis führte zu der bevorzugten Bildung von 6MMP (+127% vs. 6TGN +34%; p < 0,0001). Im umgekehrten Fall wurde durch die Zugabe von Allopurinol zu Thiopurinen bei schwer zu behandelnden Patient*innen (n = 36) der 6TGN-Spiegel erhöht (168→321 pmol/0,2 ml; p < 0,0001) und der 6MMP-Spiegel gesenkt (2125→184 pmol/0,2 ml; p < 0,0001), was zu einer Verbesserung der Transaminasen bei allen Patient*innen und bei 75% zu einer langfristigen CBR führte.

Schlussfolgerungen: Das Aufrechterhalten einer kompletten biochemischen Remission (complete biochemical remission, CBR) bei Autoimmunhepatitis war mit einem Spiegel von 6-Thioguanin-Nukleotiden (6TGN) ≥ 223 pmol/0,2 ml assoziiert. Bei Patient*innen, die trotz einer höheren Thiopurin-Dosis aufgrund der bevorzugten Bildung von 6-Methylmercaptopurin keine CBR und keine therapeutischen 6TGN-Spiegel erreichen, stellt die Begleitmedikation mit Allopurinol zusätzlich zu niedrig dosierten Thiopurinen eine wirksame Alternative dar.

C. Schramm oder J. Hartl, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, E-Mail: cschramm@uke.de oder E-Mail: j.hartl@uke.de

DOI: 10.1097/hep.0000000000000940 ■

Hepatology. 2024;80(4):776-790

A genome-wide association study identified PTPN2 as a population-specific susceptibility gene locus for primary biliary cholangitis

Hitomi Y, Ueno K, Aiba Y, Nishida N, Kono M, Sugihara M, Kawai Y, Kawashima M, Khor SS, Sugi K, Kouno H, Kohno H, Naganuma A, Iwamoto S, Katsushima S, Furuta K, Nikami T, Mannami T, Yamashita T, Ario K, Komatsu T, Makita F, Shimada M, Hirashima N, Yokohama S, Nishimura H, Sugimoto R, Komura T, Ota H, Kojima M, Nakamuta M, Fujimori N, Yoshizawa K, Mano Y, Takahashi H, Hirooka K, Tsuruta S, Sato T, Yamasaki K, Kugiyama Y, Motoyoshi Y, Suehiro T, Saeki A, Matsumoto K, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Ito M, Kawata K, Takaki A, Arai K, Arinaga-Hino T, Abe M, Harada M, Taniyai M, Zeniya M, Ohira H, Shimoda S, Komori A, Tanaka A, Ishigaki K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M

In einer genomweiten Assoziationsstudie wurde PTPN2 als populationsspezifischer Suszeptibilitätslocus für die primär biliäre Cholangitis identifiziert

Hintergrund und Ziele: Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben in der Vergangenheit bereits Hinweise geliefert, dass gemeinsame (nicht populationsspezifische) und nicht gemeinsame (populationsspezifische) Suszeptibilitätsgene in der Pathogenese der primär biliären Cholangitis (PBC) in europäischen und ostasiatischen Populationen eine Rolle spielen. In einer Metaanalyse dieser speziellen Populationen wurden kürzlich über 20 neue Suszeptibilitätsloci für PBC identifiziert. Dennoch sind für eine umfassendere Suche nach genetischen Faktoren der PBC noch weitere Analysen der populationspezifischen genetischen Architektur erforderlich.

Ansatz und Ergebnisse: Protein-Tyrosin-Phosphatase-Non-Receptor Typ 2 (PTPN2) wurde durch GWAS und eine anschließend durchgeführte genomweite Metaanalyse mit 2181 Fällen und 2699 Kontrollen aus der japanischen Bevölkerung als neuer Suszeptibilitätslocus für PBC identifiziert (führende Variante in den GWAS: rs8098858; $p = 2,6 \times 10^{-8}$). In silico und in vitro durchgeführte funktionelle Analysen lassen darauf schließen, dass das Risikoallel rs2292758, eine primäre funktionelle Variante, die PTPN2-Expression verringert, indem sie die Bindung von Sp1 an den PTPN2-Promoter in folliculären T-Helferzellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen beeinträchtigt. Die Infiltration PTPN2-positiver T-Zellen und plasmazytoider dendritischer Zellen wurde immunhistochemisch im Portalbereich der PBC-Leber bestätigt. Darüber hinaus zeigte die transkriptomische Analyse von PBC-Leberproben bei Patient*innen mit dem Risikoallel rs2292758 in vivo eine beeinträchtigte negative Rückkopplungsschleife zwischen PTPN2 und IFNG.

Schlussfolgerungen: Der Protein-Tyrosin-Phosphatase-Non-Receptor Typ 2 (PTPN2), ein neues Suszeptibilitätsgen für die primär biliäre Cholangitis (PBC) in der japanischen Bevölkerung, ist möglicherweise durch eine unzureichende negative Rückkopplungsschleife aufgrund des Risikoallels rs2292758 im IFN- γ -Signalweg an der Pathogenese der PBC beteiligt. Dies lässt darauf schließen, dass PTPN2 ein Zielmolekül für die Behandlung der PBC sein könnte.

Y. Hitomi, Department of Human Genetics, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, E-Mail: yhitomi@ri.ncgm.go.jp

oder

M. Nakamura, Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center, Department of Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Kubara, Omura, Nagasaki, Japan, E-Mail: nakamura.minoru.mz@mail.hosp.go.jp

DOI: 10.1097/hep.0000000000000894 ■

Gastroenterology. 2024;167(6):1183-1197.e16

Gut pathobiont-derived outer membrane vesicles drive liver inflammation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis-associated inflammatory bowel disease

Dorner H, Stolzer I, Mattner J, Kaminski S, Leisl S, Edrich LM, Schwendner R, Hobauer J, Sebald A, Leikam S, Gonzalez Acera M, Düll M, Lang R, Seidel G, Seitz T, Hellerbrand C, Fuhrmann G, Distler U, Tenzer S, Eichhorn P, Vieth M, Schramm C, Arnold P, Becker C, Weidinger C, Siegmund B, Atreya R, Leppkes M, Naschberger E, Sampaziotis F, Dietrich P, Rauh M, Wirtz S, Kremer AE, Neurath MF, Günther C

Äußere Membranvesikel aus Darm-Pathobionten fördern eine Leberentzündung und -fibrose bei einer mit primär sklerosierender Cholangitis assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Hintergrund und Ziele: Die Ätiologie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), die häufig mit einer chro-

nisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) einhergeht, ist multifaktoriell; die Genetik, die Immunologie und auch die Umwelt spielen dabei eine Rolle. Darmdysbiose und bakterielle Translokation wurden mit PSC-CED in Verbindung gebracht, wobei die genauen Mechanismen, die ihrer Entstehung zugrunde liegen, noch immer unklar sind. Hier beschreiben die Autor*innen die Rolle, die Darm-Pathobionten bei der Leberentzündung und -fibrose durch die Freisetzung bakterieller äußerer Membranvesikel (outer membrane vesicles, OMVs) spielen.

Methoden: Präklinische Mausmodelle wurden zusätzlich zu duktalem Organoiden verwendet, um mechanistische Daten zu erhalten. Um OMVs im systemischen Kreislauf und in der Leber nachzuweisen, wurde eine Proof-of-Concept-Studie durchgeführt, in der bei einer Patientenkohorte mit PSC ($n = 22$), einer Kohorte mit PSC-CED ($n = 45$) und einer Kontrollgruppe ($n = 27$) auch Serumproben und Leberbiopsien genommen wurden.

Ergebnisse: Sowohl im präklinischen Mausmodell als auch bei Patient*innen mit PSC-CED korrelierte die Translokation von OMVs in die Leber mit einer verstärkten bakteriellen Kommunikation und Akkumulation des NLRP3-Inflammasoms. Durch den Einsatz von duktalem Organoiden konnten die Autor*innen die proinflammatorischen und profibrogenen Eigenschaften der OMVs präzise den Signalwegen zuordnen, die von Toll-like-Rezeptor 4 und NLRP3-Gasdermin-D abhängig sind. Das immunstimulierende Potenzial von OMVs konnte in Makrophagen und hepatischen Sternzellen bestätigt werden. Wenn OMVs aus dem Pathobiont Mdr2^{-/-}-Mäusen implantiert wurden, beobachteten die Autor*innen zudem eine signifikante Zunahme der Leberentzündung und -fibrose. In einem translationalen Ansatz wurde der Nachweis von OMVs im systemischen Kreislauf und in Regionen der Leber mit schwerer Fibrose anhand einer Patientenkohorte mit PSC-CED bestätigt.

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigt, wie Darm-Pathobionten dazu beitragen, dass äußere Membranvesikel (OMVs) freigesetzt werden und die Schleimhautbarriere überwinden und so Leberentzündung und -fibrose bei einer mit primär sklerosierender Cholangitis assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung (PSC-CED) fördern. OMVs stellen möglicherweise einen kritischen neuen Umweltfaktor dar, der mit anderen Krankheitsfaktoren interagiert und Entzündungen verursacht. Dadurch entstehen potenziell neue Angriffspunkte für die Fibrose-Therapie.

C. Günther, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, E-Mail: c.guenther@uk-erlangen.de

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.06.032 ■

Hereditäre Lebererkrankungen

Gastroenterology. 2024;167(5):1008-1018.e5

Fazirsiran for adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease: A phase 2 placebo controlled trial (SEQUOIA)

Clark VC, Strange C, Strnad P, Sanchez AJ, Kwo P, Pereira VM, van Hoek B, Barjaktarevic I, Corsico AG, Pons M, Goldklang M, Gray M, Kuhn B, Vargas HE, Vierling JM, Vuppalanchi R, Brantly M, Kappe N, Chang T, Schluep T, Zhou R, Hamilton J, San Martin J, Loomba R

Fazirsiran bei Erwachsenen mit einer Lebererkrankung im Zusammenhang mit einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: eine placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (SEQUOIA)

Hintergrund und Ziele: Ein Alpha-1-Antitrypsinmangel (AAT-Mangel) vom homozygoten PiZZ-Genotyp bewirkt die Produktion mutierter AAT-Proteine (Z-AAT-Proteine) in Hepatozyten, was zu einer progredienten Leberfibrose führt. Beurteilt wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit des Prüfmedikaments Fazirsiran, eines RNA-Interferenz-Therapeutikums (RNAi-Therapeutikum), das die Messenger-RNA von Z-AAT abbaut und so die Synthese des schädlichen Proteins reduziert.

Methoden: In dieser laufenden Phase-II-Studie wurden 40 Patient*innen randomisiert einer Behandlung mit Placebo oder Fazirsiran 25, 100 oder 200 mg zugeteilt. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Z-AAT-Serumkonzentration vom Ausgangswert bis Woche 16. Patient*innen mit Fibrose bei der Leberbiopsie zu Studienbeginn erhielten das Prüfmedikament an Tag 1, in Woche 4 und danach alle 12 Wochen; dann wurde eine zweite Leberbiopsie in oder nach Woche 48, 72 oder 96 durchgeführt. Patient*innen ohne Fibrose erhielten insgesamt 2 Dosen, an Tag 1 und in Woche 4.

Ergebnisse: In Woche 16 betrug die Verringerung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate der Serumkonzentration von Z-AAT gegenüber Placebo -61%, -83% bzw. 94% unter 25, 100 bzw. 200 mg Fazirsiran (Alle p-Werte < 0,0001). Die Wirksamkeit hielt bis einschließlich Woche 52 an. Bei der Leberbiopsie nach der Behandlung zeigte sich unter Fazirsiran eine um 93% reduzierte mediane Z-AAT-Konzentration in der Leber gegenüber einer Erhöhung um 26% unter Placebo. Bei allen mit Fazirsiran behandelten Patient*innen sank die histologische Granula-Belastung gegenüber dem Ausgangswert. Die portale Entzündung verbesserte sich bei 5 von 12 bzw. bei 0 von 8 Patient*innen mit einem Ausgangswert von > 0 in der Fazirsiran- bzw. in der Placebo-Gruppe. Bei der Metaanalyse der histologischen Daten verbesserte sich der Virushepatitis-Score um > 1 Punkt bei 7 von 14 bzw. bei 3 von 8 Patient*innen mit einem Fibrose-Ausgangswert von > F0 in der Fazirsiran- bzw. in der Placebo-Gruppe. Keine unerwünschten Ereignisse führten zu einem Studienabbruch, und die Lungenfunktionstests blieben stabil.

Schlussfolgerungen: Fazirsiran führte dosisabhängig zu einer Reduzierung der Serum- und Leberkonzentration von alpha-1-Antitrypsin mit Z-Mutation und der Granula-Belastung der Leber.

V.C. Clark, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Florida, Gainesville, FL, USA, E-Mail: virginia.clark@medicine.ufl.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.06.028 ■

Klinische Hepatologie/ Epidemiologie

JHEP Rep. 2024;6(12):101191

Impact of SARS-CoV-2 vaccination in patients with vascular liver diseases: Observations from a VALDIG multicenter study

Perez-Campuzano V, Rautou PE, Marjot T, Praktijnjo M, Alvarado-Tapias E, Turco L, Ibáñez-Samaniego L, González-Alayón C, Puente Á, Llop E, Simón-Talero M, Álvarez-Navascués C, Reiberger T, Verhelst X, Tellez L, Bergmann JB, Orts L, Grassi G, Baiges A, Audrey P, Trebicka J, Villanueva C, Morelli MC, Murray S, Meacham G, Luetgehetmann M, Schulze zur Wiesch J, García-Pagán JC, Barnes E, Plessier A, Hernández-Gea V; ERN RARE-LIVER; a study of VALDIG, an EASL consortium and REHEVASC.

Auswirkungen einer Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Patient*innen mit vaskulären Lebererkrankungen: Beobachtungen aus einer multizentrischen VALDIG-Studie

Hintergrund und Ziele: Bei Patient*innen mit vaskulären Lebererkrankungen (VLD) besteht ein erhöhtes Risiko sowohl für schwere Verläufe der COVID-19-Erkrankung als auch für thromboembolische Ereignisse. Die Auswirkungen einer Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Patient*innen mit VLD wurden noch nicht beschrieben; dies ist Ziel dieser Studie.

Methoden: Eine internationale, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie bei Patient*innen mit VLD, in der die Inzidenz einer COVID-19-Infektion nach der Impfung ebenso untersucht wurde wie der Schweregrad der Nebenwirkungen und das Auftreten thromboembolischer Ereignisse und die Entwicklung einer hepatischen Dekompensation. In einer Untergruppe von Patient*innen wurden zudem die humorale und die zelluläre Immunantwort auf die Impfung analysiert.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden insgesamt 898 Patient*innen aus 14 Zentren in Europa, die zum VALDIG-Netzwerk zählen. 872 (97,1%) der Patient*innen erhielten 2 Impfdosen (vollständiger Impfschutz), 674 (75,1%) 3 Dosen. Von der Gesamtkohorte hatten 151 von 898 Patient*innen vor der Impfung eine COVID-19-Infektion, und 9 von 151 (5,9%) infizierten sich erneut. Von den 747 von 898 Patient*innen, die sich zuvor nicht infiziert hatten, wurde bei 11,2% (84/747) während der Studie eine COVID-19-Infektion diagnostiziert. Zwei Infizierte kamen auf die Intensivstation, und bei 2 vollständig Geimpften verlief die Infektion tödlich. Unerwünschte Wirkungen wurden bei etwa 40% der Patient*innen berichtet, wobei lokale Nebenwirkungen am häufigsten waren. Während der Studie kam es bei 31 (3,5%) Patient*innen zu thromboembolischen Ereignissen und bei 21 (2,3%) zu hepatischen Dekompensationen. Es wurden keine Fälle einer Vakzin-induzierten Thrombozytopenie

berichtet. Die Immunogenität des Impfstoffs wurde bei 36 Patient*innen beurteilt; die Serokonversion erreichte 100%, und die T-Zell-Antwort durch Interferon-gamma-Ausschüttung nahm nach 2 mRNA-1273-Impfstoffdosen signifikant zu.

Schlussfolgerung: Bei Patient*innen mit vaskulären Lebererkrankungen (VLD) bleibt offenbar eine Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Impfung erhalten, die sicher und wirksam eine schwere COVID-19-Infektion zu verhindern scheint. In dieser Studie kann eine direkte Verbindung zwischen Impfung und thrombotischen Ereignissen nicht mit Sicherheit bestätigt werden, wobei der Beitrag der Impfung als Kofaktor bei VLD noch nicht vollständig geklärt ist.

V. Hernández-Gea, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spanien, E-Mail: vihernandez@clinic.cat

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101191 ■

EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Michael Schultheiß

SARS-CoV-2-Impfung bei vaskulären Lebererkrankungen: eine sichere Sache?!

In der VALDIG („vascular liver disease group“)-Gruppe haben sich Wissenschaftler*innen aus aller Welt vernetzt, um multizentrische Studien zu seltenen vaskulären Lebererkrankungen durchzuführen.

Vor diesem Hintergrund ist auch die vorliegende internationale, multizentrische und prospektive Beobachtungsstudie zum Effekt der SARS-CoV-2-Impfung bei Patient*innen mit vaskulären Lebererkrankungen entstanden. Die Autor*innen prüften bei 898 Patient*innen – 524 mit nicht-zirrhotoser Pfortaderthrombose (NCPVT), 234 mit porto-sinusoidaler Gefäßerkrankung der Leber (PSVD) und 140 mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) – die Effektivität und Nebenwirkungen der Impfung mit mRNA-Impfstoffen (87%) und Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffen (13%) und führten ein Follow-up über mindestens 6 Monate durch. Die Rate und das Ausmaß an Impfnebenwirkungen (Asthenie, Fieber) und der immunologische Schutzeffekt der Impfung – dokumentiert durch die geringe Inzidenz an SARS-CoV-2-Infektionen – waren im Großen und Ganzen mit vorliegenden Daten vergleichbar. Ein besonderer Fokus wurde auf die Inzidenz an hepatischen Dekompensationen und auf thromboembolische Ereignisse gelegt. 21 Patient*innen (2,3%) entwickelten größtenteils in der ersten Woche nach der Impfung eine hepatische Dekompensation (portal-hypertensive Blutungen, Aszites und hepatische Enzephalopathien). 31 Patient*innen (3,5%) erlitten Thrombosen, wobei diese zum Großteil (27/31 = 87%) auf splanchnische Thrombosen zurückzuführen waren. Allerdings traten die Thrombosen meist mit einem deutlichen zeitlichen Abstand zur Impfung auf (18/31 Thrombosen > 30 Tage nach Impfung; im Mittel 11 Wochen nach Impfung) und die splanchnischen Thrombosen waren fast nur Re-Thrombosen (23/27 Patient*innen mit Re-Thrombosen). Alle 4 Patient*innen

mit neuen splanchnischen Thrombosen erlitten diese trotz durchgeführter therapeutischer Antikoagulation. Obwohl die SARS-CoV-2-Pandemie nun schon einige Jahre zurückliegt, erinnert man sich noch gut an einige Kritikpunkte an den im Schnellverfahren zugelassenen Impfstoffen. Als schwere Nebenwirkung der Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffe traten ab Anfang 2021 beobachtete Thrombosen unter anderem der Sinusvenen und Milzvene auf. Die Genese konnte als Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie geklärt werden. Obwohl dieser immunologische Effekt bei keinen Patient*innen dieser Studie auftrat, ist die Studie eine wichtige Ergänzung zur Effektivität und vor allem Sicherheit der SARS-CoV-2-Impfung in einer „vulnerablen“ Patientenkohorte. Diese Stärke ist aber zugleich die Schwäche der Studie: Einerseits führt alleine die Zusammenfassung aus NCPVT plus PSVD plus BCS zu einer großen Heterogenität, andererseits sind die Ätiologien der Grunderkrankungen in diesen 3 Gruppen extrem divers. So würde man sich im Zusammenhang mit der Thromboseneigung natürlich gerade für die Patient*innen mit einer hämatologischen/hämostaseologischen Grunderkrankung als eigene Subgruppe interessieren.

Letztlich unterstützen die Daten dieser Studie aber alle Impfenden, die Patient*innen mit vaskulären Lebererkrankungen beraten! ■

Zirrhose

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(12):1111-1120

Spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography at 100 Hz for non-invasive predicted diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease: A modelling study

Jachs M, Odriozola A, Turon F, Moga L, Téllez L, Fischer P, Saltini D, Kwanten WJ, Grasso M, Llop E, Mendoza YP, Armandi A, Thalhammer J, Pardo C, Colecchia A, Ravaioli F, Maasoumy B, Laleman W, Presa J, Schattenberg JM, Berzigotti A, Calleja JL, Calvaruso V, Francque S, Schepis F, Procopet B, Albillos A, Rautou PE, García-Pagán JC, Puente Á, Fortea JI, Reiberger T, Mandorfer M; SSM-100Hz/ ACLD Study Group; Baveno Cooperation

Messung der Milzsteifigkeit mittels vibrationsgesteuerter transienter Elastografie bei 100 Hz zur nicht-invasiven Vorhersagediagnose einer klinisch signifikanten portalen Hypertension bei Patient*innen mit kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung: eine Modellentwicklungstudie

Hintergrund: Bei Patient*innen mit kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (compensated advanced chronic liver disease, cACLD) kann das Risiko einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (clinically significant portal hypertension, CSPH) durch nicht-invasive Tests wie die Messung der Lebersteifigkeit (liver stiffness measurement, LSM), die Messung der Thrombozytenzahl und in einigen Fällen des Body-Mass-Index (BMI) abgeschätzt werden. Das Ziel

war, den diagnostischen Nutzen der Messung der Milzsteifigkeit (spleen stiffness measurement, SSM) bei 100 Hz als eigenständigen, nicht-invasiven Test für CSPH zu bewerten und seinen Mehrwert im Vergleich zum ANTICIPATE±NASH-Modell bei Patient*innen mit cACLD zu beurteilen.

Methoden: Für diese Modellentwicklungsstudie wurden Patient*innen aus 16 Fachzentren in Europa rekrutiert. Patient*innen, die sich zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2023 in einem der teilnehmenden Zentren einer Charakterisierung durch den hepatischen venösen Druckgradienten (hepatic venous pressure gradient, HVPg) und nicht-invasive Tests (d. h. LSM, Thrombozytenzahl und SSM bei 100 Hz) unterzogen hatten, kamen für die Studie infrage. Nur Patient*innen ab 18 Jahren mit Klasse-A-cACLD nach den Child-Pugh-Kriterien, mit einem LSM-Wert von mindestens 10 kPa oder F3- oder F4-Fibrose in der Leberhistologie wurden eingeschlossen. Die Gesamtkohorte wurde in eine Ableitungskohorte (Patient*innen, die zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2022 rekrutiert wurden) und eine zeitliche Validierungskohorte (Patient*innen, die zwischen dem 1. Januar 2023 und dem 31. Dezember 2023 rekrutiert wurden) aufgeteilt. Das ANTICIPATE±NASH-Modell wurde zur Bewertung der individuellen CSPH-Wahrscheinlichkeit angewendet, und SSM wurde als eigenständiger nicht-invasiver Test für CSPH untersucht, und zwar sowohl in Kombination mit Thrombozytenzahl und BMI als auch in einem vollständigen Modell mit SSM, LSM, Thrombozytenzahl und BMI (d. h. dem Non-Invasive-CSPH-Estimated-Risk[NICER]-Modell). Bei allen Modellen handelte es sich um binäre logistische Regressionsmodelle. Der primäre Endpunkt war CSPH. Der diskriminative Nutzen der Modelle wurde bewertet, indem die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Curve (AUC) berechnet und Kalibrierungsplots erstellt sowie eine Kalibrierung von Achsenabschnitt, Steigung und integriertem Kalibrierungsindex durchgeführt wurde.

Erkenntnisse: Es wurden 407 Patient*innen mit cACLD eingeschlossen, 202 (50%) in der Ableitungskohorte und 205 (50%) in der Validierungskohorte. Der Altersmedian lag bei 60,0 Jahren (Interquartilenabstand, 55,0–66,8); 275 (68%) der 407 Patient*innen waren männlich und 132 (32%) weiblich. 164 (40%) von 407 Patient*innen litten an einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD), 133 (33%) an MASLD mit erhöhtem Alkoholkonsum oder einer alkoholbedingten Lebererkrankung, 75 (18%) an einer Virushepatitis (61 [81%] davon mit anhaltender virologischer Response des Hepatitis-C-Virus oder Unterdrückung der Hepatitis-B-Virus-DNA) und 35 (9%) an anderen chronischen Lebererkrankungen. 241 (59%) Patient*innen hatten eine CSPH. Der Medianwert der SSM betrug 45,0 kPa (32,1–65,4) und der LSM 21,4 kPa (14,1–31,6). SSM und LSM hatten ähnliche AUCs für die Vorhersage von CSPH in der Ableitungskohorte (0,779 [95% Konfidenzintervall: 0,717–0,842] vs. 0,781 [0,718–0,844]; $p = 0,97$) und in der Validierungskohorte (0,830 [0,772–0,887] vs. 0,804 [0,743–0,864]; $p = 0,50$). Das SSM-basierte Modell, das die Thrombozytenzahl und den BMI umfasst, hatte eine ähnliche AUC wie das ANTICIPATE±NASH-Modell sowohl in der Ableitungskohorte (0,849 [0,794–0,903] vs. 0,849 [0,794–0,903]; $p = 0,999$) als auch in der Validierungskohorte (0,873 [0,819–0,922] vs. 0,863 [0,810–0,916]; $p = 0,75$). Das NICER-Modell hatte eine signifikant höhere AUC für die Vorhersage von CSPH als das ANTICIPATE±NASH-Modell in der Ableitungskohorte (0,889 [0,843–0,934] vs. 0,849 [0,794–0,903]; $p = 0,022$) und in der Vali-

dierungskohorte (0,906 [0,864–0,946] vs. 0,863 [0,810–0,916]; $p = 0,012$).

Interpretation: Die Messung der Milzsteifigkeit (SSM) zusätzlich zur Messung der Lebersteifigkeit (LSM), des BMI und der Thrombozytenzahl übertraf das ANTICIPATE±NASH-Modell zur Risikostratifizierung der klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH) in dieser Kohorte von Patient*innen mit kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (cACLD). SSM verbessert die nicht-invasive Diagnose von CSPH, was für deren Einführung in die klinische Praxis spricht.

M. Mandorfer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, E-Mail: mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00234-6 ■

JHEP Rep. 2024;6(12):101221

Real-world experience with long-term albumin in patients with cirrhosis and ascites

Pompili E, Zaccherini G, Piano S, Toniutto P, Lombardo A, Gioia S, Iannone G, De Venuto C, Tonon M, Gagliardi R, Baldassarre M, Tedesco G, Bedogni G, Domenicali M, Di Marco V, Nardelli S, Calvaruso V, Bitetto D, Angeli P, Caraceni P

Praktische Erfahrungen mit Albumin-Langzeittherapie bei Patient*innen mit Zirrhose und Aszites

Hintergrund und Ziele: Eine Langzeittherapie mit Albumin (long-term albumin, LTA) ist derzeit in vielen italienischen Hepatologie-Zentren der Therapiestandard für Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose. Ziel dieser Real-Life-Studie war, patienten-, logistik- und behandlungsbezogene Merkmale aus dem klinischen Alltag zu beschreiben und Prädiktoren für das Ansprechen zu ermitteln.

Methoden: In dieser multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie erhielten Patient*innen mit Zirrhose und Aszites zwischen 01/2016 und 02/2022 eine LTA und wurden bis zum Tod, der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), einer Transplantation oder bis 02/2023 nachbeobachtet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 312 Patient*innen eingeschlossen, von denen die Mehrzahl an alkoholbedingter Leberzirrhose litten. Bei Studienbeginn lagen die Medianwerte für Child-Pugh, MELD und MELD-Na bei 8, 15 bzw. 18. Der Aszites war bei 55% der Patient*innen vom Schweregrad 2, bei 35% vom Grad 3 und bei 27% refraktär, während bei 47% in den vorhergehenden 6 Monaten eine großvolumige Parazentese durchgeführt worden war. Die mediane LTA-Dauer betrug 10 Monate mit einer medianen Dosis von 40 g/Woche. Der Aszites bildete sich bei 34% der Patient*innen innerhalb der ersten 3 Monate und bei 56% bis zum Ende der Behandlung auf Grad 0–1 zurück. Die Prädiktoren für den Rückgang des Aszites waren das Alter ($p = 0,007$), der Schweregrad des Aszites bei Studienbeginn ($p = 0,007$), keine Parazentese in den letzten 6 Monaten ($p = 0,001$), eine ätiologische Behandlung in den letzten 12 Monaten oder während der LTA ($p = 0,005$), eine wöchentliche Albumin-Dosis ($p = 0,014$) und eine Serumalbumin-

Konzentration von 40 g/l nach 1 Monat Behandlung ($p = 0,017$). Von den 83 Patient*innen mit refraktärem Aszites zum Zeitpunkt des Einschlusses hatten 26% bei der letzten Beobachtung einen Aszites Grad 0-1. Schwere albuminbedingte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, und nur 1% brach die Behandlung aus logistischen Gründen ab.

Schlussfolgerungen: Die Langzeittherapie mit Albumin (long-term albumin, LTA) ist als ambulante Therapie zur Versorgung bei Aszites geeignet. In der aktuellen Studie bildete sich der Aszites bei mehr als der Hälfte der Patient*innen zurück, die zusätzlich zu den Diuretika eine LTA erhielten. Dies galt auch für einige Patient*innen mit bisher refraktärem Aszites. Die Prädiktoren für das Ansprechen auf die LTA liefern nützliche Informationen für eine individuell angepasste Behandlung.

P. Caraceni, Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Unit of Semeiotics, Liver and Alcohol-related diseases, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italien, E-Mail: paolo.caraceni@unibo.it

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101221 ■

Gut. 2024;73(11):1844-1853

Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte-Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: The 'CAVARLY TRIAL'

Tevethia HV, Pande A, Vijayaraghavan R, Kumar G, Sarin SK

Carvedilol in Kombination mit Varizenbandligatur zur Vorbeugung der ersten Varizenblutung bei Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score B und C bei Hochrisiko-Ösophagusvarizen: die „CAVARLY-Studie“

Ziele: Zur Primärprophylaxe von Varizenblutungen sind Betablocker und die endoskopische Varizenbandligatur (variceal band ligation, VBL) die bislang bevorzugten Therapien. Es ist jedoch unklar, welche Therapie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Hochrisiko-Ösophagusvarizen sinnvoll ist. Daher wurde bei Patient*innen mit fortgeschrittener Zirrhose ein Vergleich dieser Therapien zur Vorbeugung der ersten Varizenblutung als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt.

Studiendesign: 330 Patient*innen mit Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score B bzw. C mit „Hochrisiko“-Varizen wurden prospektiv eingeschlossen ($n = 110$ pro Gruppe) und sollten Carvedilol (Gruppe A), eine VBL (Gruppe B) oder eine Kombinationstherapie (Gruppe C) erhalten. Der primäre Endpunkt war die Verringerung der Inzidenz der ersten Varizenblutung nach 12 Monaten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten u. a. die Gesamtmortalität, die blutungsbedingte Mortalität, eine neu auftretende Dekompensation, eine Veränderung des Lebervenendruckgradienten (hepatic vein pressure gradient, HVPG) und Therapie-assoziierte Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Die Patient*innen waren überwiegend männlich (85,2%), $51,4 \pm 10,5$ Jahre alt und hatten einen Child-Pugh-Score von $8,87 \pm 1,24$, einen MELD-Score von $15,17 \pm 3,35$ und einen HVPG von $16,96 \pm 3,57$ mmHg.

Die Gesamtinzidenz der Varizenblutungen betrug nach 1 Jahr 23,8% ($n = 78$). Die Intention-to-Treat-Analyse zeigte in der Gruppe unter Kombinationstherapie (Gruppe C) eine signifikante Reduzierung der Inzidenz der ersten Varizenblutung im Vergleich zur Gruppe B um 62,9% (Hazard-Ratio [HR] = 0,37, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,192–0,716, $p < 0,003$) und um 69,3% im Vergleich zur Gruppe A (HR = 0,31, 95% CI: 0,163–0,578, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität betrug 13,6% (45/330). Die 1-Jahres-Mortalität war in Gruppe C von allen 3 Gruppen am niedrigsten (A: 20%, B: 14,5%, C: 6,3%; $p = 0,012$). Hinsichtlich der Reduktion des HVPG (20,8% vs. 25,1%, $p = 0,54$) und der Rate des Nichtansprechens auf Carvedilol (53,4% vs. 41,25%, $p = 0,154$) gab es keine Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe C. In den Gruppen war auch die Inzidenz von neu auftretendem Aszites, spontaner bakterieller Peritonitis, Schock, akutem Nierenversagen und Organversagen nach der Blutung vergleichbar.

Schlussfolgerung: Bei Patient*innen mit Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score B und C und Hochrisiko-Varizen ist die Kombination aus Carvedilol und Varizenbandligatur zur Primärprävention von Varizenblutungen wirksamer als jede der beiden Therapien allein.

S.K. Sarin, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, Indien, E-Mail: shivsarin@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331181 ■

Gut. 2024;73(11):1883-1892

Long-term liver-related outcomes and liver stiffness progression of statin usage in steatotic liver disease

Zhou XD, Kim SU, Yip TC, Petta S, Nakajima A, Tsochatzis E, Boursier J, Bugianesi E, Hagström H, Chan WK, Romero-Gomez M, Calleja JL, de Lédinghen V, Castéra L, Sanyal AJ, Goh GB, Newsome PN, Fan J, Lai M, Fournier-Poizat C, Lee HW, Wong GL, Armandi A, Shang Y, Pennisi G, Llop E, Yoneda M, Saint-Loup M, Canivet CM, Lara-Romero C, Gallego-Durán R, Asgharpour A, Teh KK, Mahgoub S, Chan MS, Lin H, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Wong VW, Zheng MH; VCTE-Prognosis Study Group

Leberbezogene Langzeitergebnisse und Progression der Lebersteifigkeit bei Anwendung von Statinen bei steatotischer Lebererkrankung

Hintergrund: Statine haben bei metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) mehrere Vorteile.

Ziel: Untersuchung der Auswirkungen von Statinen auf das Langzeitrisiko der Gesamtmortalität, leberbezogene klinische Ereignisse (liver-related clinical events, LREs) und der Progression der Lebersteifigkeit bei Patient*innen mit MASLD.

Methoden: In dieser Kohortenstudie wurden Daten von Patient*innen mit MASLD gesammelt, die sich in 16 tertiären Referenzzentren mindestens 2 Untersuchungen durch vibrationskontrollierte transiente Elastografie unterzogen hatten. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen

und dem Langzeitrisiko für Gesamtmortalität und LREs untersucht, stratifiziert nach kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (compensated advanced chronic liver disease, cACLD): gemessene Lebersteifigkeit (liver stiffness measurement, LSM) bei Studienbeginn ≥ 10 kPa. Eine Progression der Lebersteifigkeit wurde definiert als ein Anstieg der LSM um $\geq 20\%$ bei cACLD und von < 10 kPa auf ≥ 10 oder LSM bei Patient*innen ohne cACLD. Eine Regression der Lebersteifigkeit wurde definiert als LSM-Reduktion von ≥ 10 kPa auf < 10 oder als LSM-Reduktion von $\geq 20\%$ bei cACLD.

Ergebnisse: 7988 Patient*innen mit einem Ausgangs-LSM von 5,9 kPa (Interquartilenabstand: 4,6–8,2) wurden über einen medianen Zeitraum von 4,6 Jahren beobachtet. Bei Studienbeginn nahmen 40,5% der Patient*innen Statine ein und 17% hatten eine cACLD. Die Einnahme von Statinen war signifikant mit einem geringeren Risiko der Gesamtmortalität (angepasste Hazard-Ratio [HR] = 0,233; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,127–0,426) und LREs assoziiert (angepasste HR = 0,380; 95% CI: 0,268–0,539). Die Einnahme von Statinen war auch mit einer geringeren Progressionsrate der Lebersteifigkeit bei cACLD (HR = 0,542; 95% CI: 0,389–0,755) und bei nicht-cACLD (angepasste HR = 0,450; 95% CI: 0,342–0,592) verbunden, jedoch nicht mit einer Regression der Lebersteifigkeit (angepasste HR = 0,914; 95% CI: 0,778–1,074).

Schlussfolgerungen: Die Anwendung von Statinen war bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung mit einem relativ geringeren Langzeitrisiko für Gesamtmortalität, leberbezogene klinische Ereignisse und Progression der Lebersteifigkeit assoziiert.

M.-H. Zheng, MAFLD Research Center, Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China, E-Mail: zhengmh@wmu.edu.cn

und

V.W.-S. Wong, Medical Data Analytics Centre, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, E-Mail: wongv@cuhk.edu.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333074 ■

HCC

J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(9):1924-1931

Clinical outcomes of transarterial chemoembolization in Child-Turcotte-Pugh class A patients with a single small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma

Lee J, Jin YJ, Shin SK, Kwon JH, Kim SG, Yu JH, Lee JW, Kwon OS, Nahm SW, Kim YS

Klinische Ergebnisse der transarteriellen Chemoembolisation bei Patient*innen mit Child-Pugh-Klasse A und einem einzelnen kleinen (≤ 3 cm) hepatozellulären Karzinom

Hintergrund und Ziel: Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist eine der Modalitäten, mit denen ein

inoperables hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) standardmäßig behandelt wird, wobei die Wirksamkeit der TACE bei der Behandlung von Patient*innen mit einem einzelnen kleinen (≤ 3 cm) HCC und einer gut erhaltenen Leberfunktion noch nicht eindeutig nachgewiesen ist. Ziel dieser Studie war die Bestimmung der therapeutischen Wirkung der TACE bei Patient*innen mit diesen Eigenschaften.

Methoden: In dieser multizentrischen (4 Universitätskliniken) retrospektiven Kohortenstudie wurden die Krankenakten von 250 Patient*innen mit einem einzelnen kleinen (≤ 3 cm) HCC und einer Leberfunktion der Child-Pugh-Klasse A (Child A) analysiert, die in einem Zeitraum von 10 Jahren diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse nach der Behandlung, einschließlich des Gesamtüberlebens (overall survival, OS), des rezidivfreien Überlebens (recurrence-free survival, RFS) und der unerwünschten Ereignisse (adverse events, AEs) wurden nach der TACE-Therapie beurteilt.

Ergebnisse: 138 der 250 mit TACE behandelten Patient*innen (55,2%) erreichten eine Vollremission (CR). Das mediane OS betrug 77,7 Monate und war in der Gruppe mit CR signifikant länger als in der Gruppe ohne CR (89,1 vs. 58,8 Monate, $p = 0,001$). Das mediane RFS betrug in der Gruppe mit CR 19,1 Monate. In einer Untergruppenanalyse erwiesen sich Hypertonie, ein erhöhter Serumalbuminspiegel und das Erreichen einer CR als signifikante positive Prädiktoren für das OS, wohingegen Diabetes, eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus und eine Tumorgröße von > 2 cm ungünstige prognostische Faktoren für das OS waren.

Schlussfolgerungen: In der Studie erwies sich die transarterielle Chemoembolisation als praktikable Alternative bei der Behandlung einzelner kleiner (≤ 3 cm) hepatozellulärer Karzinome bei Patient*innen mit Child-Pugh-Klasse A.

Y.-J. Jin, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Südkorea, E-Mail: jjy412@hanmail.net

DOI: 10.1111/jgh.16581 ■

Gut. 2024;73(11):1870-82

Circulating tumour DNA in patients with hepatocellular carcinoma across tumour stages and treatments

Campani C, Imbeaud S, Couchy G, Zioli M, Hirsch TZ, Rebouissou S, Noblet B, Nahon P, Hormigos K, Sidali S, Seror O, Taly V, Ganne Carrie N, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J, Nault JC

Zirkulierende Tumor-DNA bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom in unterschiedlichen Tumorstadien und bei unterschiedlichen Therapien

Zielsetzung: Die zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumour DNA, ctDNA) ist ein vielversprechender nicht-invasiver Biomarker bei Krebserkrankungen. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Dynamik der ctDNA bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). **Studiendesign:** Das Autorenteam untersuchte 772 Plasma-Proben von 173 Patient*innen mit HCC, die zum Zeitpunkt der Diagnose oder Behandlung genommen

worden waren (n = 502), 24 Stunden nach lokoregionärer Behandlung (n = 154) und während des Follow-ups (n = 116). Als Kontrolle wurden 56 Plasmaproben von Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung ohne HCC analysiert. In allen Proben wurde die Konzentration der zellfreien DNA (cell-free DNA, cfDNA) bestimmt, und alle Proben wurden mittels Sequenzierung und digitaler Tröpfchen-PCR auf Mutationen im Promoter des TERT-Gens sowie in den Genen CTNNB1, TP53, PIK3CA und NFE2L2 getestet. Die Ergebnisse wurden mit 232 entsprechenden Tumorproben verglichen.

Ergebnisse: Bei den Patient*innen mit aktivem HCC war 40,2% der ctDNA mutiert versus 14,6% bei denjenigen mit inaktivem HCC und 1,8% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Bei aktivem HCC wurden 27,5% Mutationen im Promoter des TERT-Gens, 21,3% in TP53, 13,1% in CTNNB1, 0,4% in PIK3CA und 0,2% in NFE2L2 identifiziert, und diese ähnelten meist denjenigen, die im entsprechenden Tumorgewebe identifiziert wurden. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien erhöhte sich die ctDNA-Mutationsrate ($p < 0,001$). Bei 103 mit perkutaner Ablation behandelten Patient*innen war das Vorhandensein und die Anzahl der Mutationen in der ctDNA vor der Behandlung mit einem höheren Risiko für Tod ($p = 0,001$) und dem Auftreten eines Rezidivs ($p < 0,001$) assoziiert. Interessanterweise stiegen die cfDNA-Konzentration und die nachweisbaren Mutationen 24 Stunden nach einer lokoregionären Behandlung an. In den 356 Plasmaproben, die bei 53 systemisch behandelten Patient*innen entnommen worden waren, wurden bei Studienbeginn in 60,4% der Fälle Mutationen nachgewiesen. Bei den mit Atezolizumab-Bevacizumab behandelten Patient*innen war die persistierende Mutation in der ctDNA mit radiologischer Progression assoziiert (63,6% vs. 36,4% vollständiges Verschwinden, $p = 0,019$). Bei 2 Patient*innen mit fortschreitender Erkrankung unter systemischer Therapie wurde im Plasma eine Mutation im CTNNB1-Gen festgestellt, wobei diese bei 1 Person im Tumor subklonal und bei der anderen im Tumor nicht nachweisbar war.

Schlussfolgerung: Die zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) liefert dynamische Informationen, die Einblicke in die Biologie des Tumors ermöglicht. Damit steht ein hilfreiches nicht-invasives Tool zur Verfügung, das die Orientierung bei der klinischen Versorgung von Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom erleichtert.

J.-C. Nault, Cordeliers Research Center, INSERM, Paris Cité University, „Functional Genomics of Solid Tumors“ Team, Ligue Nationale Contre le Cancer Accredited Team, Labex OncoImmunology, Sorbonne Universität, Université Paris Cité, Paris, Frankreich, E-Mail: naultjc@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331956 ■

LTX

Lancet. 2024;404(10458):1107-1118

Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): Results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial

Adam R, Piedvache C, Chiche L, Adam JP, Salamé E, Bucur P, Cherqui D, Scatton O, Granger V, Ducreux M, Cillo U, Cauchy F, Mabrut JY, Verslype C, Coubeau L, Hardwigsen J, Boleslawski E, Muscari F, Jeddou H, Pezet D, Heyd B, Lucidi V, Geboes K, Lerut J, Majno P, Grimaldi L, Levi F, Lewin M, Gelli M; Collaborative TransMet group

Lebertransplantation plus Chemotherapie versus Chemotherapie allein bei Patient*innen mit definitiv inoperablen kolorektalen Lebermetastasen (TransMet): Ergebnisse einer multizentrischen, offenen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie

Hintergrund: Trotz der immer höheren Wirksamkeit der Chemotherapie sind definitiv inoperable kolorektale Lebermetastasen mit einem schlechten Langzeitüberleben verbunden. Ziel hier war die Beurteilung, ob das Gesamtüberleben mit einer Lebertransplantation (LTX) plus Chemotherapie verbessert werden kann.

Methoden: Bei TransMet handelte es sich um eine multizentrische, offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, die an 20 Tertiärzentren in Europa durchgeführt wurde. Eingeschlossen werden konnten Patient*innen zwischen 18 und 65 Jahren ohne extrahepatische Erkrankung, mit einem Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0-1 und definitiv inoperablen kolorektalen Lebermetastasen bei reseziertem, nicht mutiertem BRAF-Kolorektalkarzinom, das auf eine systemische Chemotherapie (≥ 3 Monate, ≤ 3 Therapielinien) angesprochen hatte. Die Patient*innen wurden 1:1 per Block-Randomisierung entweder einer LTX plus Chemotherapie oder einer alleinigen Chemotherapie zugewiesen. Die Gruppe mit LTX plus Chemotherapie unterzog sich innerhalb von 2 Monaten nach dem letzten Chemotherapie-Zyklus einer LTX. Bei der Randomisierung erhielt die Gruppe mit LTX plus Chemotherapie im Median 21,0 Chemotherapie-Zyklen (Interquartilenabstand [IQR]: 18,0–29,0) versus 17,0 Zyklen (12,0–24,0) in der Gruppe mit Chemotherapie allein, in bis zu 3 Chemotherapie-Linien. Während der Erstlinien-Chemotherapie wurde bei 64 (68%) der 94 Patient*innen eine Doublet-Chemotherapie und bei 30 (32%) der 94 Patient*innen ein Triple-Regime durchgeführt, bei 76 (80%) der 94 Patient*innen eine gezielte Krebstherapie. Transplantierte Patient*innen erhielten eine angepasste Immunsuppressionstherapie (Mycophenolatmofetil 10 mg/kg intravenös an Tag 0; Tacrolimus 0,1 mg/kg über eine Magensonde an Tag 0, 6–10 ng/ml an Tag 1–14; Mycophenolatmofetil 10 mg/kg intravenös an Tag 0 bis < 2 Monate, dann Umstellung auf Everolimus 5–8 ng/ml), sowie eine postoperative Chemotherapie. Die Chemotherapie-Gruppe setzte die Chemotherapie fort. Primärer Endpunkt war das 5-Jahres-Gesamtüberleben, ausgewertet in der Intention-to-Treat- und der

Per-Protokoll-Population. Sicherheitsrelevante Ereignisse wurden in der As-Treated-Population beurteilt.

Erkenntnisse: Zwischen dem 18. Februar 2016 und dem 5. Juli 2021 wurden 94 Patient*innen randomisiert und in die Intention-to-Treat-Population aufgenommen, davon 47 in die Gruppe mit LTX plus Chemotherapie und 47 in die Gruppe mit Chemotherapie allein. 11 Patient*innen in der Gruppe mit LTX plus Chemotherapie und 9 in der Gruppe mit Chemotherapie allein erhielten die zugewiesene Behandlung nicht; 36 bzw. 38 Patient*innen aus den beiden Gruppen wurden in die Per-Protokoll-Analyse eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient*innen lag bei 54,0 Jahren (Interquartilenabstand [IQR]: 47,0–59,0), 55 (59%) der 94 Patient*innen waren Männer und 39 (41%) Frauen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 59,3 Monate (IQR: 42,4–60,2). In der Intention-to-Treat-Population betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 56,6% (95% Konfidenzintervall [CI]: 43,2–74,1) bei LTX plus Chemotherapie bzw. 12,6% (5,2–30,1) bei Chemotherapie allein (Hazard-Ratio = 0,37 [95% CI: 0,21–0,65]; p = 0,0003) und 73,3% (95% CI: 59,6–90,0) bzw. 9,3% (3,2–26,8) in der Per-Protokoll-Population. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32 (80%) der 40 Patient*innen auf, die sich einer LTX unterzogen (beide Gruppen), und 69 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 45 (83%) der 54 Patient*innen beobachtet, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden. Drei Patient*innen in der Gruppe mit LTX plus Chemotherapie wurden retransplantiert. Eine Person verstarb postoperativ an Multiorganversagen.

Interpretation: Bei ausgewählten Patient*innen mit definitiv inoperablen kolorektalen Lebermetastasen wurde mit einer Lebertransplantation (LTX) plus Chemotherapie bei Priorisierung der Organzuweisung eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie allein erreicht. Diese Ergebnisse sprechen für die Validierung der LTX als neue Standardoption bei Patient*innen mit definitiv inoperablen, ausschließlich auf die Leber beschränkten Metastasen.

R. Adam, Department of Hepatobiliary Surgery and Transplantation, AP-HP Hôpital Paul Brousse, University of Paris-Saclay, Villejuif, Frankreich, E-Mail: rene.adam@aphp.fr

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01595-2 ■

Dig Liver Dis. 2024;56(11):1874-1879

Post liver transplant short-term and survival outcomes in patients living with obesity

Bajwa R, Singh L, Molina Garcia S, Imperio-Lagabon K, Sims OT, Modaresi Esfeh J

Kurzfristige klinische Ergebnisse und Überleben bei adipösen Patient*innen nach einer Lebertransplantation

Ziele dieser Studie waren die Untersuchung und der Vergleich des Patienten- und Transplantatüberlebens in einem Zeitraum von 5 Jahren je nach Body-Mass-Index(BMI)-Gruppe sowie die Betrachtung der unmittelbaren und kurzfristigen Komplikationen nach der Leber-

transplantation (LTX). Es handelte sich hier um eine retrospektive Studie, in der alle LTX untersucht wurden, die zwischen Januar 2015 und Oktober 2022 in der Einrichtung der Autor*innen durchgeführt wurden. Die Patient*innen wurden in 4 BMI-Gruppen eingeteilt (n = 888): normal- bis übergewichtig (BMI 18,5–29,9 kg/m²), Adipositas Grad I (BMI 30–34,9 kg/m²), Adipositas Grad II (BMI 35–39,9 kg/m²) und Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²). Kaplan-Meier-Kurven mit Log-Rank-Test wurden erstellt, um die Überlebensergebnisse zu beurteilen, und es wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hinsichtlich des Patienten- und Transplantatüberlebens gab es zwischen den BMI-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings war das Patientenüberleben bei Patient*innen mit einem BMI ≥ 40 signifikant niedriger als bei jenen mit einem BMI < 40. In der multivariaten Analyse waren ein BMI ≥ 40, eine Aufnahme auf der Intensivstation und das Alter unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Infektionen, Arrhythmien, Herzstillstand und Myokardinfarkt waren in der Gruppe mit Adipositas Grad III häufigere unmittelbare Komplikationen. Für eine möglichst hohe Überlebensrate ist es notwendig, Patient*innen mit einem BMI ≥ 40 nach einer LTX engmaschig zu überwachen. Es werden noch weitere Studien benötigt, um das Überleben von Patient*innen mit einem BMI ≥ 40 nach einer LTX zu verbessern.

R. Bajwa, Department of Internal Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA, E-Mail: ramanpreet.bajwa03@gmail.com

DOI: 10.1016/j.dld.2024.04.018 ■

J Hepatol. 2024;81(4):679-689

Prognostic scores for ursodeoxycholic acid-treated patients predict graft loss and mortality in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation

Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Hirschfield G, Hansen BE, Ebadi M, Berney T, Toso C, Magini G, Villamil A, Nevens F, Van den Ende N, Pares A, Ruiz P, Terrabuo D, Trivedi PJ, Abbas N, Donato MF, Yu L, Landis C, Dumortier J, Dyson JK, van der Meer AJ, de Veer R, Pedersen M, Mayo M, Manns MP, Taubert R, Kirchner T, Belli LS, Mazzarelli C, Stirnimann G, Floreani A, Cazzagon N, Russo FP, Burra P, Zigmound U, Hourri I, Carbone M, Mulinacci G, Fagioli S, Pratt DS, Bonder A, Schiano TD, Haydel B, Lohse A, Schramm C, Rütther D, Casu S, Verhelst X, Beretta-Piccoli BT, Robles M, Mason AL, Corpechot C; Global PBC Study Group

Prognostische Scores für mit Ursodesoxycholsäure behandelte Patient*innen sagen Transplantatverlust und Mortalität bei rezidivierender primär biliärer Cholangitis nach Lebertransplantation voraus

Hintergrund und Ziele: Eine rezidivierende primär biliäre Cholangitis (rPBC) entwickelt sich bei etwa 30% der Patient*innen und hat negative Auswirkungen auf das Transplantat- und das Gesamtüberleben nach einer Lebertransplantation (LTX). Es gibt nur wenige Daten zur Ansprechrate auf Ursodesoxycholsäure (ursodeoxycholic acid, UDCA) bei rPBC. Im Rahmen dieser Studie

wurde eine große, internationale, multizentrische Kohorte ausgewertet, um die Aussagekraft der PBC-Scores als Risikoprädiktoren für das Transplantat- und das Gesamtüberleben nach LTX bei Patient*innen mit rPBC zu beurteilen.

Methoden: Es wurden insgesamt 332 Patient*innen mit rPBC nach LTX aus 28 Zentren in Europa, Nord- und Südamerika ausgewertet. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der rPBC betrug 58,0 Jahre (Interquartilenabstand [IQR]: 53,2–62,6) und 298 Patient*innen (90%) waren weiblich. Das biochemische Ansprechen wurde mittels alkalischer Phosphatase (ALP) und Bilirubin im Serum gemessen sowie anhand der Paris-2-, GLOBE- und UK-PBC-Scores 1 Jahr nach UDCA-Behandlungsbeginn.

Ergebnisse: Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Jahren (IQR: 4,3–12,9) nach der rPBC-Diagnose trat bei 52 (16%) Patient*innen ein Transplantatverlust ein und 103 (31%) starben. Ein Jahr nach UDCA-Behandlungsbeginn waren das histologische Stadium zum Zeitpunkt der rPBC (Hazard-Ratio [HR] = 3,97; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,36–11,55; $p = 0,01$), die Anwendung von Prednison (HR = 3,18; 95% CI: 1,04–9,73; $p = 0,04$), der Wert ALP x Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) (HR = 1,59; 95% CI: 1,26–2,01; $p < 0,001$), die Paris-2-Kriterien (HR = 4,14; 95% CI: 1,57–10,92; $p = 0,004$), der GLOBE-Score (HR = 2,82; 95% CI: 1,71–4,66; $p < 0,001$) und der UK-PBC-Score (HR = 1,06; 95% CI: 1,03–1,09; $p < 0,001$) in der multivariaten Analyse mit einem Transplantatüberleben assoziiert. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben waren ähnlich.

Schlussfolgerung: Patient*innen mit rezidivierender primär biliärer Cholangitis (rPBC) und Krankheitsaktivität (gemessen mittels Standard-PBC-Risikoscores) weisen schlechtere Behandlungsergebnisse auf. Diese Ergebnisse sprechen dafür, die rezidivierende PBC ähnlich zu behandeln wie die PBC vor der Transplantation.

A.J. Montano-Loza, Division of Gastroenterology and Liver Unit, Zeidler Ledcor Center, University of Alberta, Edmonton, AB, Kanada, E-Mail: montanol@ualberta.ca

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.010 ■



TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

CED

Nat Immunol. 2024;25(11):2152-2165

A longitudinal single-cell atlas of anti-tumour necrosis factor treatment in inflammatory bowel disease

Thomas T, Friedrich M, Rich-Griffin C, Pohin M, Agarwal D, Pakpoor J, Lee C, Tandon R, Rendek A, Aschenbrenner D, Jainarayanan A, Voda A, Siu JHY, Sanches-Peres R, Nee E, Sathananthan D, Kotliar D, Todd P, Kiourlappou M, Gartner L, Ilott N, Issa F, Hester J, Turner J, Nayar S, Mackerodt J, Zhang F, Jonsson A, Brenner M, Raychaudhuri S, Kulicke R, Ramsdell D, Stransky N, Pagliarini R, Bielecki P, Spies N, Marsden B, Taylor S, Wagner A, Klenerman P, Walsh A, Coles M, Jostins-Dean L, Powrie FM, Filer A, Travis S, Uhlig HH, Dendrou CA, Buckley CD

Ein longitudinaler Einzelzell-Atlas der Behandlung mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Präzisionsmedizin und immunvermittelte entzündliche Erkrankungen (immune-mediated inflammatory diseases, IMIDs) erfordern ein Verständnis des Therapieansprechens auf Zellebene. Die Autor*innen beschreiben einen therapeutischen Atlas für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (CU) nach Adalimumab, einer Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(Anti-TNF)-Therapie. Sie generierten ca. 1 Million Transkriptomte auf Einzelzellebene in 109 Zellzuständen, die aus 216 Darmbiopsien (41 Studienteilnehmer*innen) stammten und krankheitsspezifische Unterschiede aufzeigten. In einer systembiologischen räumlichen Analyse wurden Granulomsignaturen bei M. Crohn identifiziert, während Signaturen, die mit einer Interferon(IFN)-Antwort assoziiert sind, in T-Zell-Aggregaten und Epithelschäden bei M. Crohn und CU lokalisiert waren. Unterschiede bei epithelialen und myeloischen Kompartimenten vor der Behandlung waren bei beiden Erkrankungen mit Remissionen als Outcomes assoziiert. Längsschnittvergleiche zeigten eine Krankheitsprogression bei fehlender Remission: Störungen der myeloischen Zellen und T-Zellen bei M. Crohn und erhöhte multizelluläre IFN-Signalgebung bei CU. IFN-Signalgebung wurde auch bei rheumatoider Arthritis (RA) in der Synovialis mit lymphoidem Pathotyp beobachtet. Dieser therapeutische Atlas stellt die umfassendste Erhebung von Störungen unter der häufigsten Biologika-Therapie, Anti-TNF, bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen auf Zellebene dar.

S. Travis oder C.A. Dendrou oder C.D. Buckley, Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, Großbritannien, E-Mail: simon.travis@kennedy.ox.ac.uk oder E-Mail: calliope.dendrou@kennedy.ox.ac.uk oder E-Mail: christopher.buckley@kennedy.ox.ac.uk

oder

H.H. Uhlig, Translational Gastroenterology & Liver Unit, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, Großbritannien, E-Mail: holm.uhlig@ndm.ox.ac.uk

DOI: 10.1038/s41590-024-01994-8 ■

EXPERTENMEINUNG



Dr. Lena Sophie Mayer

Longitudinale Analysen der Immunlandschaft unter weiterführenden Therapien: ein Ansatz zur Verbesserung der personalisierten Medizin bei CED

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind bedingt durch eine intestinale Barriestörung, eine vermehrte Translokation von Bakterien in die Darmwand und eine daraus folgende überschießende Entzündungsreaktion. Obwohl es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme der Therapieoptionen gekommen ist, kann bei einem erheblichen Anteil an Patient*innen keine stabile Remission erreicht werden. Bis heute fehlen Biomarker, die das Ansprechen auf eine Therapie voraus-sagen. Nach den aktuellen Leitlinien sind die verfügbaren weiterführenden Therapien prinzipiell gleichrangig einsetzbar. Um im Rahmen der personalisierten Medizin eine sinnvolle Therapiesequenz festlegen zu können, ist es wichtig zu verstehen, wie die einzelnen Substanzen die Erkrankung auf zellulärer Ebene modulieren. In dieser Studie untersuchten die Autor*innen die Immunlandschaft sowie die räumliche Organisation der Zellen im Gewebe auf Einzelzellebene bei Patient*innen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa jeweils vor und nach einer Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(Anti-TNF)-Antikörpern. Anti-TNF-Antikörper stellen bisher noch die am häufigsten eingesetzte Substanzklasse im Rahmen der weiterführenden Therapien dar. Die Autor*innen generierten aus insgesamt 216 Biopsien von 41 Individuen ca. 1 Million Transkriptomte auf Einzelzellebene und identifizierten 109 verschiedene Zelltypen bzw. -zustände. Hier zeigten sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch relevante Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Im Vergleich zwischen Patient*innen, die später eine Remission erreichten und denen, die nicht auf die Therapie mit Adalimumab ansprachen, zeigten sich zum Zeitpunkt vor Therapieeinleitung insbesondere Unterschiede in den Epithelzellen und myeloischen Zellen. Unter der Therapie waren bestimmte Zellprofile und Zellinteraktionen mit dem fehlenden Ansprechen auf die Therapie assoziiert. Vermehrtes Interferon-Signaling war bei Nicht-Ansprechen in Epithelzellen, Immunzellen und Stromazellen zu verzeichnen. Bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis zeigte sich unter der Therapie mit Adalimumab eine zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen analoge Genexpression der TNF-Signalwege sowie des Interferon-Signaling. Dies spricht für erkrankungsübergreifende Pathomechanismen und deutet darauf hin, dass nach Versagen einer Anti-TNF-Therapie möglicherweise der Einsatz von JAK-Inhibitoren oder selektiven p19-Inhibitoren sinnvoll sein könnte, da diese das Interferon-Signaling modulieren.

Limitierend für diese Studie waren die heterogenen Zeitpunkte der Probengewinnung unter Therapie (8 Wochen bis 1,5 Jahre nach Therapiebeginn), die Beschränkung der Analysen auf den Effekt der Anti-TNF-Therapie sowie die Identifikation inflammatorischer Treiber auf dem RNA-, jedoch nicht ausreichend auf dem Protein-Level. Weiterhin konnten Neutrophile, die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine zentrale Rolle spielen, aufgrund technischer Limitationen nicht erfasst werden. Longitudinale Profiling-Strategien wie diese sind aber ein wichtiger Ansatz, um die dynamische Entwicklung immunvermittelter Erkrankungen auf dem zellulären Level einzufangen und so die Grundlagen für die Auswahl des therapeutischen Agens sowie für eine rationale Abfolge der eingesetzten Therapien beim individuellen Patienten / bei der individuellen Patientin zu legen. Darüber hinaus tragen detaillierte Analysen wie diese dazu bei, potenzielle neue Zielstrukturen zu ermitteln. ■

Hepatology

Nat Immunol. 2024(11):2110-2123

Immunotherapy response induces divergent tertiary lymphoid structure morphologies in hepatocellular carcinoma

Shu DH, Ho WJ, Kagohara LT, Girgis A, Shin SM, Danilova L, Lee JW, Sidiropoulos DN, Mitchell S, Munjal K, Howe K, Bendinelli KJ, Kartalia E, Qi H, Mo G, Montagne J, Leatherman JM, Lopez-Vidal TY, Zhu Q, Huff AL, Yuan X, Hernandez A, Coyne EM, Zaidi N, Zabransky DJ, Engle LL, Ogurtsova A, Baretti M, Laheru D, Durham JN, Wang H, Sunshine JC, Johnston RJ, Deutsch JS, Taube JM, Anders RA, Jaffee EM, Fertig EJ, Yarchoan M

Das Ansprechen auf die Immuntherapie induziert divergente Morphologien tertiärer lymphatischer Strukturen beim hepatozellulären Karzinom

Tertiäre lymphatische Strukturen (TLS) sind mit einem verbesserten Ansprechen bei soliden Tumoren verbunden, die mit einer Immuncheckpoint-Blockade behandelt werden. Der prognostische und prädiktive Wert von TLS und die Umstände ihrer Auflösung werden jedoch noch nicht vollständig verstanden. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass bei hepatozellulären Karzinomen, die mit einer neoadjuvanten Immuntherapie behandelt werden, eine hohe Dichte intratumoraler TLS zum Zeitpunkt der Operation mit einem pathologischen Ansprechen und einem verbesserten rezidivfreien Überleben verbunden ist. In Bereichen mit regredientem Tumor identifizierten die Autor*innen eine nicht-kanonische, involutierte Morphologie der TLS, die gekennzeichnet war durch eine Dispersion des B-Zell-Follikels, die Persistenz einer T-Zell-Zone mit verstärkter Interaktion von T-Zellen und reifen dendritischen Zellen, sowie durch eine gesteigerte Expression von T-Zell-Gedächtniszell-Markern. Insgesamt betrachtet lassen diese Daten darauf schließen, dass TLS sowohl als prognostische als auch als prädiktive Marker für das Ansprechen auf eine Immuntherapie beim hepatozellulären Karzinom dienen können, und

TLS im Spätstadium die Bildung eines T-Zell-Gedächtnisses nach Eliminierung eines vitalen Tumors unterstützen können.

E.J. Fertig oder M. Yarchoan, Department of Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, E-Mail: ejfertig@jhmi.edu oder E-Mail: mark.yarchoan@jhmi.edu

DOI: 10.1038/s41590-024-01992-w ■

EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

Veränderungen der tertiären lymphatischen Strukturen im Rahmen der Immuntherapie des HCC – neuer Typ mit prädiktivem Potenzial?

Die Entwicklung ektopter „tertiärer“ lymphatischer Strukturen (TLS) in nicht-lymphatischen Organen ist in verschiedenen Tumorentitäten wie dem HCC bekannt. Die TLS-Formation erfolgt vermutlich als transienter Prozess und durch ein entzündliches Mikromilieu vermittelt. Die Gegenwart von TLS ist assoziiert mit einem geringeren Risiko für ein frühes Wiederauftreten eines HCC nach einer Resektion (Calderaro et al., DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.003). Ferner sind TLS positiv mit dem Ansprechen auf Immuncheckpointtherapie (ICT) bei mehreren Tumorerkrankungen assoziiert. Dennoch können TLS auch als Nische für Tumorzellen dienen (Finkin et al., DOI: 10.1038/ni.3290). Die Biologie der TLS ist noch relativ unklar – so werden verschiedene Stufen der TLS-Reifung beschrieben. „Ausgereifte“ TLS entsprechen dabei räumlich klar angeordneten Strukturen mit Ausbildung klassischer Keimzentren (GC) wie in sekundären lymphatischen Geweben, die GC-B-Zellen, T-Zellen, follikuläre dendritische Zellen und fibroblastische Retikulärzellen sowie spezialisierte Hochendothelvenen enthalten. Es existieren jedoch vielfältige Varianten von TLS, und frühe Formen von TLS sind bereits durch wenige Immunzellaggregate definiert. Shu et al. analysieren in ihrer aktuellen Arbeit TLS in Patient*innen mit HCC, die eine Resektion nach neoadjuvanter ICT erhalten haben. Sie identifizieren zunächst eine Assoziation von CD20+CXCL13+ lymphatischen Aggregaten in Feinnadelpunktionen vor der Therapie mit einem histopathologischen Ansprechen zum Zeitpunkt der Resektion. Darüber hinaus besteht ebenfalls eine Korrelation mit der Dichte von TLS zum Resektionszeitpunkt, und die TLS-Dichte ist ebenfalls mit dem Relapse-freien Überleben assoziiert. Interessanterweise zeigt sich eine neue Morphologie von TLS, die von den typischen Entwicklungsstufen (lymphatische Aggregate – unreife TLS – reife TLS) abweicht. Insbesondere in Bereichen mit regredientem Tumor identifizieren die Autor*innen einen TLS-Typ, den sie als „involved“ bezeichnen. Diese TLS zeichnen sich durch einen geringeren B-Zellanteil und aufgehobene follikuläre Organisation aus, weisen dafür jedoch eine distinkte T-Zellzone auf mit ausgeprägten Interaktionen zwischen T-Zellen

und dendritischen Zellen. Die Klonalitätsanalyse nach Mikrodissektion weist auf eine erhöhte Hypermutationsrate von B-Zellen und ein diverseres T-Zell-Repertoire in diesen TLS hin. Ferner zeigt sich eine höhere Ausbildung von Gedächtnis-T-Zellen.

Die Studie zeigt, dass posttherapeutisch auftretende „involved“ TLS ein Korrelat einer erfolgreichen Immuntherapie sind. Diese TLS sind vermutlich angereichert für Tumor-reaktive Lymphozyten und spielen wahrscheinlich eine Rolle in der Gedächtnisbildung gegen Tumorantigene. Weitere Forschung wird jedoch benötigt, um ein besseres Verständnis der Mechanismen der Bildung und Reifung von TLS zu erreichen. Insbesondere die Entwicklung von Strategien, um TLS im Rahmen einer Immuntherapie zu induzieren, haben hohes Potenzial. ■



FALK-MEDIATHEK

**Hier finden Sie Videos zu verschiedenen Bereichen
der Gastroenterologie und Hepatologie:**

www.falkfoundation.org/de/videos/



Kongresse 2025

3.-5. April 2025, Barcelona, Spanien

ESGE Days 2025

Shining a light on endoscopy

E-Mail: esgedays@esge.com

<https://esgedays.org>

11.-15. April 2025, Wien, Österreich + online
35th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ESCMID Global 2025)

E-Mail: info@escmid.org

<https://www.escmid.org>

24.-26. April 2025, Lyon, Frankreich

Symposium 240

Experimental Hepatology Days

E-Mail: meeting@falkfoundation.org

<https://falkfoundation.org>

2.-4. Mai 2025, Wiesbaden

Kolloquien anlässlich des 131. Kongresses der DGIM

36. Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

2. Mai 2025 (9:00–15:00 Uhr)

19. Kolloquium Koloproktologie

2. Mai 2025 (15:30–18:35 Uhr)

31. Kolloquium Hepatologie

3. Mai 2025 (8:45–12:30 Uhr)

14. Kolloquium Endoskopie

3. Mai 2025 (13:30–18:00 Uhr) und

4. Mai 2025 (09:00–11:00 Uhr)

E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org

<https://www.falkfoundation.org>

3.-6. Mai 2025, Wiesbaden

131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Resilienz – sich und andere stärken

E-Mail: info@dgim.de

<https://kongress.dgim.de>

<https://www.dgim.de>

3.-6. Mai 2025, San Diego, CA, USA

Digestive Disease Week (DDW 2025)

<https://ddw.org>

6. Mai 2025, Amsterdam, Niederlande

Consensus Conference:

Trial design and end-points in HCC

E-Mail: easlcongress@easloffice.eu

<https://www.easlcongress.eu>

6. Mai 2025, Amsterdam, Niederlande

Consensus Conference:

Surrogate end-points and real world evidence in Primary Biliary Cholangitis (PBC)

E-Mail: easlcongress@easloffice.eu

<https://www.easlcongress.eu>

7.-10. Mai 2025, Amsterdam, Niederlande

EASL Congress 2025

E-Mail: easlcongress@easloffice.eu

<https://www.easlcongress.eu>

10. Mai, 2025, Stuttgart

Gastro-Forum

E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org

<https://www.falkfoundation.org>

10.-13. Mai 2025, San Diego, CA, USA

American Society of Colon & Rectal Surgeons (ASCRS) Annual Meeting

E-Mail: ascrs@fascrs.org

<https://fascrs.org>

11.-13. Mai 2025, Amsterdam, Niederlande

ESDE 2025 – 27th European Conference on Esophageal Diseases

E-Mail: congress@esde2025.com

<https://www.esde2025.com>

14.-17. Mai 2025, Helsinki, Finnland

57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

E-Mail: office@espghan.org

<https://espghancongress.org>

16.-17. Mai 2025, Bremen

25. Gesprächsforum

Gastroenterologische Praxis 2025

E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org

<https://www.falkfoundation.org>

16.-17. Mai 2025, Berlin

Endoskopie-Live 2025

E-Mail: malgorzata.niegowska@cocs.de

<https://endoskopie-live-berlin.de>

16.-17. Mai 2025, Regensburg

52. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V.

E-Mail: info@gfgb.org

<http://www.gfgb.org>

21. Mai 2025, Hamburg (online)

GastroTalk an Bord

E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org

<https://www.falkfoundation.org>

13.-16. Mai 2025, Amsterdam, Niederlande

ESGAR 2025 – 36th Annual Meeting and Postgraduate Course

E-Mail: office@esgar.org

<https://www.esgar.org>

23.-24. Mai 2025, Chemnitz

7. Gemeinsame Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (MGG) und der Mitteldeutschen Chirurgenvereinigung (MDCV)

E-Mail: evelin.lammert@kukm.de

<https://mgg-mdcv.de/>

10.-12. Juni 2025, Dublin, Irland

16th Biennial Congress of the E-AHPBA

E-Mail: info@eahpba.org

<https://www.eahpba2025.com>

11.-14. Juni 2025, Wels, Österreich

58. ÖGGH Jahrestagung und 35. Fortbildungskurs und 3. Pre-Symposium Young ÖGGH

E-Mail: oegggh.jahrestagung@media.co.at

<http://www.oegggh.at>

12.-13. Juni 2025, Essen
Viszeralmedizin NRW 2024
191. Jahrestagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen mit 30. MIC Club West und 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen e.V.
E-Mail: info@interplan.de
<http://www.viszeralmedizin-nrw.de>

13.-14. Juni 2025, Lüneburg
XIII. Lüneburger Gastroenterologisches Seminar
E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org
<https://www.falkfoundation.org>

18. Juni 2025, Hamburg (online)
GastroTalk an Bord
E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org
<https://www.falkfoundation.org>

20.-21. Juni 2025, London, Großbritannien
Liver Critical Care & Liver Failure
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<https://easl.eu>

20.-21. Juni 2025, London, Großbritannien
Management of Liver Disease in Pregnancy
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<https://easl.eu>

21. Juni 2025, Göttingen
Gastro-Forum
E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org
<https://www.falkfoundation.org>

23.-26. Juni 2025, Glasgow, Großbritannien
BSG Live'25
E-Mail: conference@bsg.org.uk
<https://live.bsg.org.uk>

27.-28. Juni 2025, Oxford, Großbritannien
Basic Science School: Advanced Immunology of the Liver; Deep Immunophenotyping of liver FNA and resection samples using multi-modal techniques
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<https://www.easl.eu>

21.-28. Juni 2025, Hannover
21. HepNet Symposium
E-Mail: info@deutsche-leberstiftung.de
<https://www.deutsche-leberstiftung.de>

2.-5. Juli 2025, Düsseldorf
57th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (EPC 2025)
E-Mail: info@europeanpancreaticclub.org
<https://www.epc2025.eu>

4.-5. Juli 2025, Waldenburg
35. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie
E-Mail: swdgg@kukm.de
<http://www.sw-gastro.de>

2.-5. Juli 2025, Barcelona, Spanien
ESMO - Gastrointestinal Cancers Congress 2025
E-Mail: esmo@esmo.org
<https://www.esmo.org/>

10.-12. Juli 2025, Oxford, United Kingdom
Symposium 241
Mucosal Immunology Days
E-Mail: meeting@falkfoundation.org
<https://falkfoundation.org>

14.-18. Juli 2025, Snowmass Village, CO, USA
47th Annual Aspen Conference on Pediatric Gastrointestinal Disease
Specialties - Gastroenterology, Transplant Hepatology
E-Mail: cme@cchmc.org
<https://cchmc.cloud-cme.com>

Impressum

Herausgeber



Falk Foundation e.V.
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg | Deutschland
www.falkfoundation.org
germany@falkfoundation.org
Vorstand: Dr. Martin Falk
Vereinsregister: Freiburg 1147

Falls Sie von uns künftig kein **Falk Gastro Review Journal** mehr erhalten wollen, können Sie dem weiteren Bezug telefonisch unter 07 61/1514-4 00, schriftlich oder per E-Mail unter datenschutz@falkfoundation.org widersprechen.

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

Redaktion:

Prof. Dr. Peter Hasselblatt, Stellv. Ärztlicher Direktor / Leitender Oberarzt Klinik für Innere Medizin II
Prof. Dr. Tobias Böttler, Leiter Gerok-Leberzentrum

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Wissenschaftliche Mitarbeit:

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch, Leiter der Sektion Translationale System-Immunologie in der Hepato-/Gastroenterologie
PD Dr. Armin Küllmer, Leiter Interdisziplinäre Gastro-intestinale Endoskopie
Dr. Lena Sophie Mayer, Fachärztin Darmambulanz
Prof. Dr. Michael Quante, Leiter Gastrointestinale Onkologie
Dr. Dr. Natascha Röhlen, Funktionsoberärztin MASLD Ambulanz
PD Dr. Michael Schultheiß, Leiter Interdisziplinäres Ultraschallzentrum und Klinischer Leiter der Sektion TIPS

Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Übersetzung: beomed translation team - Netzwerk freiberuflicher Übersetzerinnen (www.beomed.de)

Vertrieb: Regio Pack, Egon Meyer, Schloßmattenstr. 29, 79268 Bötzingen

ISSN 1863-3218



FALK GASTRO KOLLEG



ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM



Eosinophile Ösophagitis

Zusammenfassung

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) stellt eine chronische, luminale, immunvermittelte, multifaktorielle Entzündung im Gastrointestinaltrakt dar, welche wahrscheinlich einer multifaktoriellen Ätiologie (Genetik, Umweltfaktoren, Barriere-Störung, Reflux, atopische Prädisposition) unterliegt. Das charakteristische Symptom der EoE ist die Dysphagie, prädominant bei festen Speisen. Einige Patient*innen mit EoE haben jedoch nur refluxähnliche Symptome, retrosternale Schmerzen, ein vages Gefühl der thorakalen Bedrückung und/oder eine Sofortreaktion im Ösophagus konsekutiv zur Aufnahme bestimmter Trigger-Nahrungsmittel. Eosinophile Gewebsinfiltration ist die derzeitige *conditio sine qua non* für die Diagnose einer EoE, aber *per se* nicht ein genügendes Diagnosekriterium: Eine Symptombildung im Rahmen einer ösophagealen Dysfunktion ist ebenso essenziell.

Die Schlüsselrolle des eosinophilen Granulozyten wird zunehmend hinterfragt aufgrund von Erkenntnissen aus Therapiestudien, die keinen symptomatischen Benefit trotz optimaler Eosinophilen-Suppression zeigten. Zudem wurden kürzlich EoE-Varianten beschrieben – eine immunvermittelte chronische Entzündung der Speiseröhre mit Dysphagie ohne ausreichende Eosinophilenzahl pro high power field für die klassische EoE-Diagnose.

Die ausgefeilte Anamnesetechnik und ein hoher Verdachtsindex bei Patient*innen mit atopischen Komorbiditäten bzw. einer familiären Vorgeschichte einer Dysphagie/Bolusobstruktion bleiben nach wie vor von zentraler Bedeutung für die Diagnosestellung. Ein einfaches „Nein“ als Antwort auf eine oberflächliche Befragung zur Dysphagie sollte bei Verdacht nie die Untersuchenden zufriedenstellen, sondern Anlass für eine tiefer gehende Sondierung darstellen. Denn eine chronische und sich langsam entwickelnde Symptomatik kann vom Patienten / von der Patientin oft unerkannt bleiben.

Aber auch bei der apparativen Diagnostik ist die Weitsicht des Gastroenterologen / der Gastroenterologin mit ausführlicher Betrachtung der Mukosa sowie einer guten Biopsie-Technik gefordert, kann es sich bei der EoE doch nicht selten um eine heterogen verteilte Gewebe-Infiltration handeln.

Schlüsselwörter

Eosinophile Ösophagitis | Eosinophilen-Infiltration | Dysphagie für feste Speisen | Fibrostenose | Bolusobstruktion | atopische Komorbidität | TH2 disease | EoE-Varianten



Prof. Dr. Luc Biedermann

Prof. Dr. Luc Biedermann
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz
E-Mail: luc.biedermann@usz.ch

Eosinophile Ösophagitis

Einleitung/Definition

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische, immunvermittelte entzündliche Erkrankung der Speiseröhre und stellt mit einer ersten Beschreibung im Jahr 1978 (sowohl damals als auch heute oft noch als Motilitätsstörung, später auch als gastroösophageale Refluxerkrankung [GERD] fehlinterpretiert) eine noch relativ junge chronische Erkrankung dar [1, 2]. Bei mehr als einem Drittel der Patient*innen wird die Diagnose erst im Rahmen einer notfallmäßigen endoskopischen Desobliteration impaktierter Speisen gestellt (Bolusobstruktion). Und dennoch: Oft gehen Symptome der Dysphagie meist einige Jahre voraus und werden häufig weder vom Patienten / von der Patientin selbst noch vom Arzt / von der Ärztin adäquat wahrgenommen und eingeordnet. Erst Ende der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die Bedeutung der prominenten eosinophilen Entzündung und damit das eigenständige Krankheitsbild der EoE in zwei voneinander unabhängigen Fallserien [3, 4] beschrieben und schließlich als eigenständige Erkrankung anerkannt. Bereits in den Titeln der erstbeschreibenden Fallserien wurden einige zentrale Charakteristika dieser Erkrankung herausgestrichen, so etwa die häufige Affektion von jungen Männern mit atopischen Erkrankungen, der mitunter recht unspektakuläre endoskopische Aspekt (der damit leider auch leicht einer adäquaten Detektion zu entgehen droht) oder etwa gewisse klinisch-symptomatische Überlappungen zur GERD. Bis heute gelten die beiden folgenden Voraussetzungen als eine *conditio sine qua non* für die Definition und Diagnose der EoE, nämlich einerseits eine auffällige und vorherrschende Eosinophilen-Infiltration in der histologischen Analyse des Ösophagus, welche mitunter bereits direkt endoskopisch als weiße Exsudate imponiert, sowie andererseits Symptome einer Ösophagusfunktionsstörung mit der Dysphagie für feste Speisen als klassisches Leitsymptom.

Epidemiologie

Noch bis vor einigen Jahren wurde die EoE eher als seltenere Kuriosität erachtet. Dies hat sich maßgeblich geändert und mittlerweile gehört die Erkrankung bei deutlich gesteigener Inzidenz und Prävalenz zweifelsohne zu den regelmäßig wiederkehrenden Neudiagnosen, die ein Gastroenterologe / eine Gastroenterologin in seiner / ihrer klinischen Praxis antrifft. So hat etwa eine prospektiv durchgeführte Langzeitstudie in der Schweiz zeigen können, dass die Prävalenz von EoE bei Erwachsenen innerhalb von 19 Jahren von anfänglich 2 auf 43 Patient*innen pro 100.000 Einwohner*innen gestiegen ist [5]. Diese eindrücklichen Krankheitszahlen verdeutlichen, dass die EoE tatsächlich von allgemeiner medizinischer Bedeutung ist, was sich auch in zunehmenden Erwähnungen und Studienpublikationen in den bedeutendsten internistischen Fachzeitschriften widerspiegelt. Mittlerweile kann vereinfacht von einer Prävalenz von 1:2500 in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen werden [6]. Bei einem derartigen Anstieg innerhalb kürzerer Zeit stellt sich natürlich unweigerlich die Frage, ob es sich hierbei um einen echten Anstieg der Inzidenz oder einfach nur um ein gesteigertes Bewusstsein für die Erkrankung unter Ärztinnen und Ärzten handelt. Da die jüngeren epidemiologischen Studien in einem demografisch stabilen, genau definierten Indikatorgebiet sowohl populationsbasiert als auch basierend auf einer im Wesentlichen unveränderten Erfassungspraxis durchgeführt wurden, gehen wir von einem echten Anstieg aus, wie dies parallel auch bei anderen atopischen Erkrankungen in den letzten Jahren beschrieben wurde. Untermuert wird dies durch populationsbasierte Zahlen aus dem dänischen Pathologieregister: Über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren ist zwar tatsächlich auch die Häufigkeit einer ösophagealen Biopsie-Entnahme um nahezu den Faktor 2 gestiegen (als Hinweis für eine erhöhte Achtsamkeit der endoskopierenden Kolleg*innen), allerdings fand sich deutlich überproportional häufiger das Vorliegen einer ösophagealen Eosinophilie, nämlich nahezu um den Faktor 20-fach (Letzteres ist nicht durch ein erhöhtes Krankheitsbewusstsein zu erklären, sondern beweist in Relation mit der nur moderaten Erhöhung der ösophagealen Biopsie-Entnahme einen echten Anstieg [7]).

Die EoE betrifft bevorzugt Männer (ca. 70% der Betroffenen sind männlich). Prinzipiell tritt die Erkrankung in allen Altersklassen auf mit Fallbeschreibungen einer Erstdiagnose im 1. Lebensjahr bis zum Alter von 98 Jahren [6, 8]. Sie tritt zwar gehäuft in westlichen Ländern (häufiger in Ländern mit höheren vs. mittleren/tiefen Einkommen) auf [6] – prinzipiell gibt es aber immer mehr auch Beschrei-

► EoE – eine relativ neu aufgetretene immunvermittelte chronische Allergen-induzierte Inflammation der Speiseröhre mit rapider Zunahme der Inzidenz und Prävalenz.

► Deutliche Zunahme der Fälle seit der Erstbeschreibung, ohne dass gegenwärtig ein Ende dieser Tendenz absehbar ist und ohne eine schlüssige Erklärung für die Ursache dieses epidemiologischen Anstiegs.

bungen in nicht-westlichen Ländern, z. B. in Asien oder dem Mittleren Osten. Neben der bekannten Assoziation mit atopischen Erkrankungen (*siehe unter Klinik*) beobachten wir auch ein statistisch klar gehäuftes Auftreten bei Menschen mit einem höheren Bildungsstand [9]. Die Ursache für Letzteres bleibt zunächst unklar, wenngleich dies ein Hinweis für die Relevanz von Umweltfaktoren bzw. einer potenziell unterschiedlichen Exposition gegenüber diesen während der Kindheit und/oder dem frühen Erwachsenenalter darstellt.

Pathogenese

Nach heutigem Kenntnisstand handelt es sich bei der EoE wohl meistens um eine Nahrungsmittelallergie. Aeroallergene werden ebenfalls als mögliche Auslöser diskutiert. Wahrscheinlich spielen sie aber in Relation zu den Nahrungsmittelallergenen, wenn überhaupt, eher eine untergeordnete Rolle. Ein wichtiger indirekter Beweis für die Relevanz von durch Nahrungsaufnahme zugeführten Allergenen ist die rund 90%ige klinische Erfolgsrate durch Aminosäuren-basierte Elementardiäten (also Diäten komplett frei von allergenen Proteinen) [10].

Allerdings handelt es sich im Gegensatz zu den klassischen Nahrungsmittelallergien bei der EoE um eine nicht Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte allergische Spätreaktion. Daher sind leider auch die bisherigen Allergie-Testungen nicht hilfreich, etwa in der Intention einer Identifikation der auslösenden Nahrungsmittelgruppe(n) zur Festlegung einer Eliminationsdiät.

Ähnlich zu anderen immunvermittelten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts geht man auch bei der EoE von einer multifaktoriellen Pathogenese aus mit verschiedenen involvierten Faktoren, wie etwa Genetik, fehlgeleitete bzw. überschießende Immunantwort, Umweltfaktoren und Barriere-Störung [11]. Hochwahrscheinlich spielen diese Faktoren bei individuellen Patient*innen auch betreffend Gewichtung eine unterschiedliche Rolle, mit z. B. hoher Bedeutung von genetischen Faktoren bei Patient*innen mit familiärer Häufung, jungem Erstmanifestationsalter oder zahlreichen atopischen Komorbiditäten gegenüber etwa Patient*innen mit einer Refluxerkrankung, welche durch eine induzierte Barriere-Störung die Penetration von Allergenen begünstigen kann.

Bei Verwandten von EoE-Betroffenen zeigt sich eine deutliche (10–64-fache) Risikoerhöhung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Insgesamt geht man eher von einer untergeordneten Rolle der Genetik im Vergleich zu den anderen Faktoren aus und es scheint so zu sein, dass die genetische Prädisposition besonders ihren Effekt in Verbindung mit gewissen Umgebungsfaktoren, wie etwa dem Aufenthalt auf einer neonatologischen Intensivstation, Antibiotika, Kaiserschnitt oder frühkindliche Säuresuppressionstherapie bzw. Stillen entfaltet. Eine kürzliche Metaanalyse identifizierte 13 Risikogene, welche in Epithelzellen, Fibroblasten oder Immunzellen exprimiert werden [12]. Überwiegend scheinen diese in die Homöostase der Barriere-Funktion sowie Immunantwort involviert zu sein. Die Barriere-Funktion des ösophagealen Epithels scheint bei der EoE kompromittiert zu sein, ein Phänomen, welches auch bei GERD bekannt ist. Natürlich stellt sich hier – ähnlich wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – die Frage nach Ursache und Folge („Huhn vs. Ei“). Hinweise für eine ursächliche Barriere-Störung finden sich in der gestörten Genexpression von bestimmten Schlüsselproteinen der Barriere-Funktion (z. B. E-Cadherin oder Claudin). Hierzu passend ist auch die pathogenetische Vermutung, dass gewisse Detergenzien bzw. auch übermäßiger Säurereflux primär die Epithelbarriere kompromittieren und damit die Penetration von Allergenen begünstigen können [13].

Betreffend Immunpathogenese scheint die EoE einer typischen T-Helfer 2 (TH2)-Immunantwort zu unterliegen mit in der Folge unter anderem Aktivierung von Interleukin(IL)-4, IL-5, IL-10 und IL-13, wie dies auch bei anderen atopischen Erkrankungen belegt ist [14]. Noch bis vor Kurzem fokussierte man sich in der Immunpathogenese auf die Rolle des eosinophilen Granulozyten, einer äußerst charakteristischen Zelle im HE-Schnitt, welcher der Erkrankung auch den Namen gab und bis heute als essenzielles Diagnosekriterium gilt. Zunehmend aber wird diese Reduktion kritisch hinterfragt: Einerseits haben Studien mit neueren Substanzen eine erstaunliche Diskrepanz zwischen einer sehr potenten Eradikation der Eosinophilen im Gewebe gezeigt, bei unzureichender klinischer oder endoskopischer Verbesserung. Andererseits erkennt man zunehmend die pathogenetische Bedeutung von anderen Immunzellen, wie etwa B- und T-Lymphozyten und deren Produkten (z. B. IgG4).

► In der Pathogenese geht es um deutlich mehr als eine Akkumulation von Eosinophilen. Diese scheinen nach neueren Erkenntnissen eher eine Sekundär-/Bystandersfunktion zu haben. Andere Immunzellen, Umweltfaktoren und genetische Ursachen scheinen in der multifaktoriellen Pathogenese bedeutsam.

Klinik

- ▶ Dysphagie für feste Speisen als absolutes Leitsymptom mit zwei essenziellen „Aber“:
 1. Diese kann schwierig zu erkennen sein aufgrund einer schleichen Gewöhnung über längere Zeit. Die genaue Anamnese ist hier der Schlüssel.
 2. Die Dysphagie ist keine *conditio sine qua non*: Formen mit isolierten retrosternalen Schmerzen/Druck, anstrengungsabhängigen Symptomen oder epigastrischen Schmerzen/Vomitus (besonders bei jüngeren Patient*innen) kommen vor und sind mit dem Diagnosekriterium „Zeichen der ösophagealen Dysfunktion“ kompatibel.

Die Symptomatik der EoE unterscheidet sich prinzipiell deutlich zwischen der frühen Kindheit und dem Jugend-/Erwachsenenalter. Naturgemäß ist die Symptomerfassung in der frühen Kindheit schwieriger und die Symptome bei der EoE scheinen hier deutlich unspezifischer. Typischerweise beobachtet man Nahrungsverweigerung bzw. eine allgemeine Abneigung gegenüber der Nahrungszufuhr. Nicht selten finden sich auch eine Gedeihstörung oder sonstige unspezifischere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Aufstoßen bis hin zu Bauchschmerzen und sogar Durchfall. Die Kenntnis dieser frühkindlichen Präsentation ist auch für den adulten Gastroenterologen / die adulte Gastroenterologin von Bedeutung, da man gerade bei jüngeren Erwachsenen mitunter einen derartigen klinischen Phänotyp mit Prädominanz dieser „frühkindlichen“ Symptome (geprägt von Übelkeit bzw. Oberbauch- und retrosternalen Schmerzen, teilweise Dyspepsie-artig anmutend) und einer nur im Hintergrund oder sogar ganz fehlenden Dysphagie beobachten kann.

Ab dem späten Jugendalter bzw. bei Erwachsenen ist die Dysphagie für feste Speisen das absolut typische Leitsymptom. Jedoch kann diese bisher weder vom Arzt / von der Ärztin noch vom Patienten / von der Patientin erkannt worden sein, sodass auch die Bolusimpaktation als „erstes Symptom überhaupt“ vorkommt. Umgekehrt ist die EoE nun mit Abstand die wichtigste Ursache von Bolusimpaktationen in über 50% der Fälle [15].

Beide Symptome sind Ausdruck der ösophagealen Funktionsstörung und beide erfordern zwingend und ohne Ausnahme eine entsprechende diagnostische Evaluation. Ein weiteres häufiges Symptom ist retrosternales Brennen, welches sehr oft mit der Refluxerkrankung verwechselt wird. Eine gleichzeitige echte GERD kann bei einer EoE durchaus vorkommen. In der Mehrzahl der Fälle liegt aber keine genuine GERD vor, die man z. B. auch mit einer pH-Metrie und Symptom-Assoziation diagnostizieren können würde. Vielmehr sind die brennenden Beschwerden retrosternal im Unterschied zur GERD häufig nicht nach üppigen Mahlzeiten und aus der Magengegend aufsteigend. Stattdessen berichten Patient*innen typischerweise von einem längeren retrosternal lokalisierten Druckgefühl oder Brennen, welches auch nüchtern oder sehr rasch bei/nach der Nahrungsaufnahme auftritt. Zudem beobachtet man nicht selten auch gerade bei sportlichen EoE-Patient*innen ein Auftreten dieser retrosternalen Sensationen bei körperlicher Betätigung, besonders bei Ausdauersport (was sehr leicht mit einem Anstrengungsasthma verwechselt werden kann – und natürlich kann aufgrund einer atopischen Komorbidität auch ein genuines allergisches, aber eben auch Anstrengungsasthma zusätzlich bei EoE-Patient*innen vorliegen).

Zudem kann man immer wieder ein noch bisher wenig bekanntes Phänomen bei Patient*innen mit EoE beobachten, was in bis zu 40% der Patient*innen auftritt und große Ähnlichkeit mit dem oralen Allergiesyndrom aufweist, nämlich eine sogenannte Food-induced Immediate Response of the Esophagus, bzw. FIRE [16]. Statt in der Mundhöhle selbst wird das Symptom von Betroffenen im Ösophagus (retrosternal isoliert oder zumindest prädominant) recht unmittelbar nach der Einnahme von gewissen Nahrungsmitteln oder Getränken (am häufigsten gewissen Früchten, Honig, Wein/Bier, Nüssen oder gewissen Käsesorten) berichtet und als Unbehagen, Juckreiz, Brennen, pelziges/kratziges oder drückendes Gefühl beschrieben.

Konkomitante atopische Erkrankungen

Bei mehr als 70% der Erwachsenen, die von einer EoE betroffen sind, liegt eine atopische Prädisposition vor, neben der atopischen Dermatitis eher in früher Kindheit häufiger allergische Erkrankungen der Atemwege wie die saisonale Rhinokonjunktivitis und/oder das Asthma bronchiale [17]. Während man häufiger ein „Ablösen“ einer atopischen Erkrankung, z. B. der atopischen Dermatitis in der Kindheit, durch eine später in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter auftretende atopische Erkrankung, z. B. Asthma bronchiale, beobachtet (dieses Ineinander übergehen wird oft als „atopic march“ bezeichnet), beobachtet man bei erwachsenen EoE-Patient*innen beides: In manchen Fällen bestand früher eine oder mehrere weitere atopische Erkrankungen, die aber mit dem Auftreten der EoE vermehrt in den Hintergrund getreten oder gänzlich verschwunden sind. In anderen Fällen haben EoE-Patient*innen weiterhin mitunter ausgeprägte Symptome einer gleichzeitig noch aktiven atopischen Erkrankung, z. B. Asthma. In diesen letztgenannten Fällen kann eine konkomitante atopische Erkrankung auch die Symptomatik und den Leidensdruck dominieren. In solchen Fällen

könnten fortgeschrittene und systemisch wirkende Therapieoptionen (Dupilumab, siehe unten) für die EoE besonders bedeutsam sein. Eine bisher unter Gastroenterolog*innen wahrscheinlich weniger bekannte schwerere Form der chronischen Rhinosinusitis mit Polypen sowie teilweiser Anosmie, Atmungsbehinderung, wiederholten Infekten, die ggf. einer operativen Intervention zugeführt werden muss, dürfte bei EoE-Patient*innen deutlich häufiger auftreten (und umgekehrt) [18]. Wir vermuten hier und bei anderen atopischen Komorbiditäten eine recht hohe Dunkelziffer, was auch daran liegen dürfte, dass die jeweiligen spezialisierten Ärztinnen und Ärzte zwar sehr sensitiv klinische Symptome in ihrem Feld detektieren und adressieren können, aber nicht betreffend anderer Spezialgebiete.

Diagnostik

Anamnese

Bei der Diagnose einer EoE können wichtige Hinweise im Rahmen einer sorgfältigen Anamnese, die sich auf Symptome im Zusammenhang mit der Speiseröhre und dem Oberbauch, Atopien sowie Familienanamnese für Dysphagie/Atopien konzentriert, erhoben werden. Wie bei vielen anderen Krankheiten gibt es altersbedingte Unterschiede bei den auftretenden Symptomen. Im Gegensatz zu Kindern, bei denen es zu Nahrungsverweigerung, Gedeihstörung und Schmerzen kommt, verursacht EoE bei Jugendlichen und Erwachsenen ein eher schmales Spektrum an Symptomen, wobei die Schluckstörung bei fester Nahrung die typische Beschwerde ist [19, 20].

Wichtig ist, dass die Dysphagie bei festen Nahrungsmitteln ein verborgenes bzw. im Hintergrund lauernes Symptom sein kann, auf welches zur adäquaten Erfassung der Fokus gelegt werden muss. Sonst kann es leicht unter dem Detektionsradar unerkannt bleiben. Einige Patient*innen berichten gelegentlich über Schluckbeschwerden, die sich im Laufe der Zeit verstärken, während andere über ein mitunter recht plötzliches Auftreten berichten. Im Allgemeinen sind die Symptome stärker ausgeprägt und die Schluckstörungen ausgeprägter, wenn die Konsistenz der aufgenommenen Nahrung trocken oder rau ist und/oder wenn der Patient / die Patientin schnell isst bzw. essen muss, mit geringer oder gar fehlender gleichzeitiger Aufnahme von Flüssigkeit. Die Patient*innen passen ihre Essgewohnheiten fast immer an, um unangenehme Sensationen durch Nahrungsbolus-Passage bis hin zur Total-Obstruktion zu vermeiden. Fragen, die sich direkt auf die Verringerung der Essgeschwindigkeit sowie die Vermeidung und Veränderung kritischer Nahrungsmittel beziehen, sind daher wichtig. Da sich diese Anpassungsmechanismen oft über Jahre und Jahrzehnte langsam entwickelt haben, kann es jedoch schwierig sein, eine ösophageale Dysfunktion als Symptom zu entlarven, weshalb häufig mehrere technische Maßnahmen im Rahmen einer ausführlichen Anamneseerhebung erforderlich sind, um selbst subtile Formen der Dysphagie zu erkennen. So kann ein offenes „Nein“ oder „eigentlich nicht“ auf die Frage, ob ein Patient / eine Patientin eine Dysphagie bei festen Nahrungsmitteln hat, auch lediglich darauf zurückzuführen sein, dass der Patient / die Patientin bestimmte Nahrungsmittel mit einer spezifisch festen, faserigen oder dichten und damit mechanisch herausfordernden Konsistenz ganz und notorisch (nicht selten unbewusst) meidet. Ich plädiere daher immer dafür nachzufragen, ob bestimmte Lebensmittel eher gemieden werden, was vor allem beim Essen im sozialen Umfeld (z. B. Geschäftsessen oder Restaurantbesuch mit Freunden und Familie) der Fall ist. Es kommt auch nicht selten vor, dass eine vom Patienten / von der Patientin als absent wahrgenommene Dysphagie bei fester Nahrung vom Ehepartner / von der Ehepartnerin oder einem Familienmitglied direkt widerlegt wird (... „natürlich hast Du immer wieder Probleme am Tisch beim Schlucken ...“). Daher kann die Anwesenheit einer nahestehenden Person bei der ersten Anamneseerhebung hilfreich sein, um eine versteckte Dysphagie zutage zu fördern. Wir empfehlen daher, den Schwierigkeitsgrad der zum Verzehr angebotenen imaginären Nahrungsmittel während des Gesprächs kontinuierlich zu erhöhen. So kann z. B. eine vermeintliche Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme nur dann erkannt werden, wenn der Patient / die Patientin gefragt wird, ob er / sie sich auch wohlfühlen würde oder in der Lage wäre, ein bestimmtes Gericht zu essen, wenn der Kellner / die Kellnerin noch nicht das dazugehörige Getränk serviert hätte. Mögliche weitere Modifikationen in diese Richtung sind: „Könnten Sie diese servierte Mahlzeit auch essen, wenn die Küche keine Soße mehr hätte? Was wäre, wenn Sie während dieser Mahlzeit eine aufgeregte oder komplizierte Diskussion führen müssten, würden Sie sich dann immer noch beim Essen wohlfühlen? Und was, wenn Sie in 10 Minuten den Bus erreichen müssen und der große Teller mit Essen gerade

► Die Endoskopie/Histologie ist gegenwärtig unersetzbar. Symptome können in beide Richtungen betreffend Accuracy in die Irre leiten – nicht-invasive Tests sind bisher nicht Teil der klinischen Praxis.

serviert wurde; könnten Sie das Essen hinunterschlingen, da Sie sehr hungrig sind und wissen, dass dies Ihre letzte Mahlzeit für die nächsten paar Stunden ist?“

Unserer Erfahrung nach kann es auch hilfreich sein, einen Probanden / eine Probandin bei der Untersuchung auf Schluckstörungen mit einem imaginären Essen herauszufordern, indem man die Eigenschaften des Essens einschließlich der Umstände genau benennt, wie z.B. einen imaginären großen Teller mit trockenem Reis und Fleischstücken, ohne Soße und ohne Getränk auf dem Tisch.

Generell empfehle ich, den Schweregrad der Symptome bei jedem Besuch systematisch zu quantifizieren, um den natürlichen Verlauf longitudinal oder die Wirkung therapeutischer Maßnahmen möglichst zielführend und treffsicher beurteilen zu können. Während für klinische Studien vorzugsweise validierte Scoring-Systeme – wie EEsAI [21] oder Dysphagia Days [22] – verwendet werden sollten, sind in der klinischen Praxis oft „benutzerfreundlichere“ Instrumente ausreichend und auch realistischerweise gut im Klinikalltag anwendbar. Eine einfache visuelle Analogskala (VAS) könnte für klinische Zwecke geeignet sein, d.h. eine VAS von 0 (absolut keine Schluckbeschwerden) bis 10 (extreme Schluckbeschwerden mit maximaler Beeinträchtigung der Lebensqualität). Unserer Erfahrung nach kann für eine möglichst quantitative Abfrage der Essgeschwindigkeit ein Vergleich mit dem Autofahren für den Patienten / die Patientin noch anschaulicher und damit von höherer Genauigkeit sein. Wir empfehlen, dies mit einer zulässigen Fahrgeschwindigkeit von 100 km/h mit einem agilen Auto auf einer leeren Straße zu erfragen. Wichtig ist, dass 100 km/h der normalen Essgeschwindigkeit des Patienten / der Patientin vor dem ersten Auftreten von EoE-Symptomen entspricht. Unserer Erfahrung nach ermöglicht dies nicht nur eine rasche und zuverlässige quantitative Abschätzung der aktuellen Essgeschwindigkeit bei einer gegebenen Krankheitsaktivität von EoE mit oder ohne zusätzliche Beeinträchtigung durch fibrostenotischen chronischen Umbau des Ösophagus, sondern stellt auch eine ideale Möglichkeit zur Längsschnittbewertung möglicher Veränderungen bei medizinischen und/oder mechanischen therapeutischen Eingriffen dar.

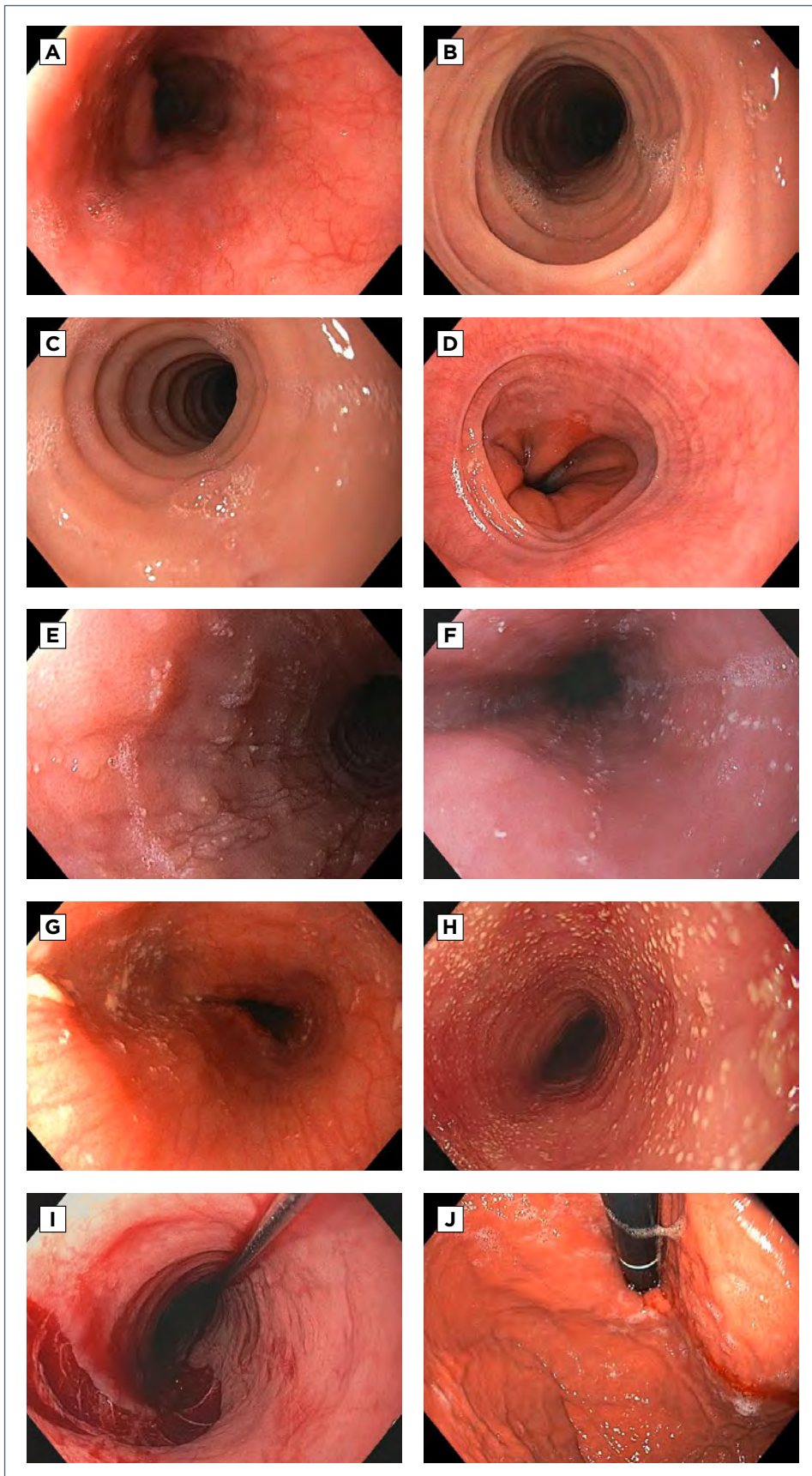
Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei mehr als einem Drittel der unbehandelten EoE-Patient*innen zu einer lang anhaltenden Impaktation von Nahrungsmitteln, die eine endoskopische Bolusentfernung erfordert [23]. In einem Bericht aus einer Privatpraxis zeigte sich, dass bei 17 von 31 (55%) Erwachsenen, die sich mit einer Nahrungsmittelimpaktation vorstellten, ein EoE vorlag [15]. Gegenwärtig ist eine EoE die häufigste Ursache für Nahrungsmittelimpaktationen, zumindest bei jüngeren männlichen Patienten [24].

Bei einer Minderheit der erwachsenen EoE-Patient*innen treten retrosternale Schmerzen unmittelbar nach dem Verzehr eines bestimmten Nahrungsmittels auf, z.B. Nüsse oder alkoholische Getränke. Dieses Phänomen wird als Nahrungsmittel-induzierte unmittelbare Reaktion der Speiseröhre (FIRE) bezeichnet und ähnelt dem Pollen-Nahrungsmittel-Allergiesyndrom (FPAS) oder dem oralen Allergiesyndrom (OAS), wird jedoch in erster Linie auf der Ebene der Speiseröhre und retrosternal, aber eben nicht der Mundhöhle, wahrgenommen und kann auf eine erfolgreiche entzündungshemmende Behandlung mit z.B. topischen Steroiden ansprechen – oft aber leider auch nicht. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, um zwischen der EoE-inhärenten Dysphagie bei festen Nahrungsmitteln, Sodbrennen aufgrund einer gleichzeitig bestehenden GERD und FIRE/OAS zu unterscheiden [16, 25].

Im Vergleich zur äußerst wichtigen Rolle der Anamnese spielen die körperliche Untersuchung und Laborabklärungen nur eine sehr untergeordnete Rolle, im Wesentlichen für differenzialdiagnostische Überlegungen oder zum Erkennen von anderen gastroenterologischen Erkrankungen, die etwa mit Malabsorption einhergehen.

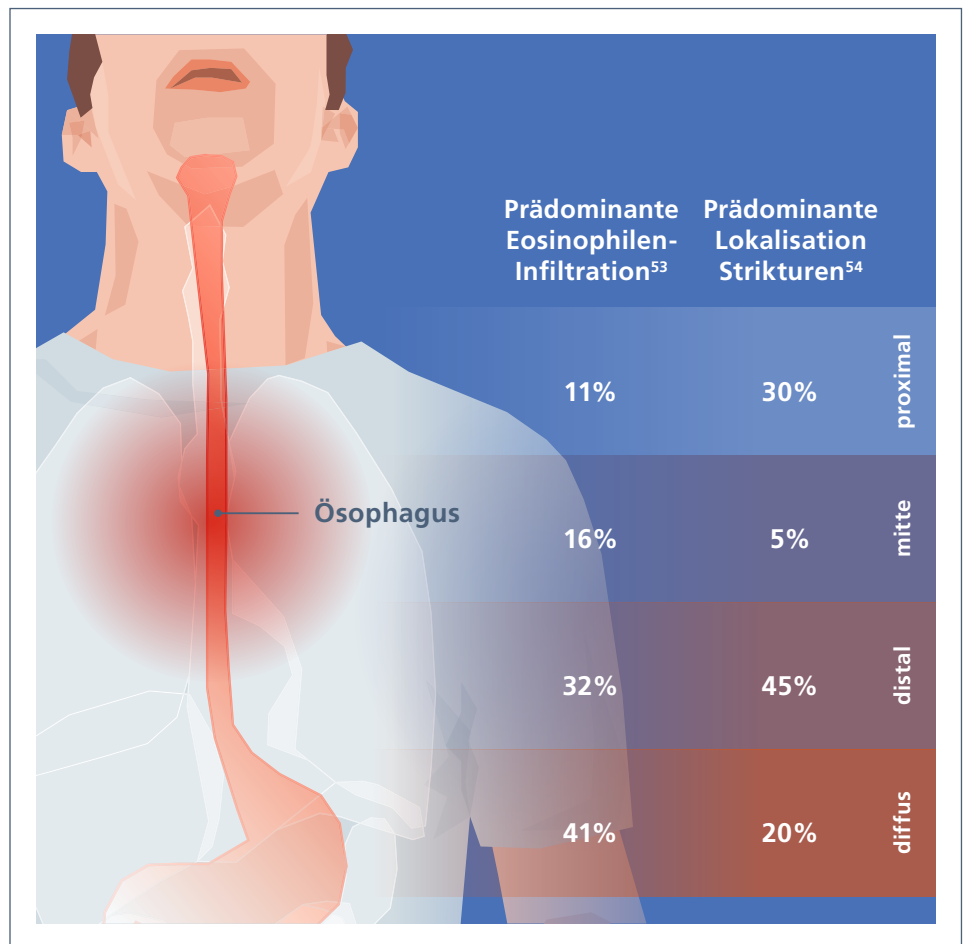
Endoskopie

Die obere Endoskopie ist der erste diagnostische Schritt bei der Beurteilung einer Person mit Dysphagie [26]. Zu den EoE-bedingten endoskopischen Anomalien gehören Ödeme, Ringe, weiße Exsudate, Längsfurchen und Strikturen [3, 4]. Diese fünf Schlüsselmerkmale (Abb. 1) werden unter dem Akronym EREFS (Endoscopic Reference Score for EoE) zusammengefasst, das von Hirano et al. entwickelt und validiert wurde [27]. Ödeme (Einstufung 0/1), weiße Exsudate (Einstufung 0/1/2) und Furchen (Einstufung 0/1/2) spiegeln wahrscheinlich eine akute Entzündung wider, während Ringe (Einstufung 0/1/2/3) und Strikturen (Einstufung 0/1)



Typische endoskopische Befunde bei EoE

Normaler Ösophagus mit erhaltener Gefäßzeichnung (Gefäße vermindert bzw. nicht mehr sichtbar bei Ödem; A). Klassische Ringbildung, auch Trachealisierung genannt (B). In ausgeprägterer Form lässt sich dann die kurze Strikture nicht mehr mit dem Standardgerät passieren (C). Subtilere distale Ringbildung, wie Spangen anmutend, bei einem erfolgreich therapierten Patienten (D). Ödeme mit Furchung und Exsudaten (häufig gemeinsam vorkommend, E). Exsudate können schwierig bzw. gar nicht endoskopisch von Soor zu differenzieren sein, milde Exsudate (F); hingegen Soor (G; fehlendes Ödem der Mukosa als Hinweis für fehlende Gewebe-Inflammation). Sehr ausgeprägte Exsudate (H). Einriss nach Dilatation als durchaus beabsichtigtes Resultat einer erfolgreichen Dilatationsbehandlung, liegender Führungsdraht (I). Geringe Blutung in Inversion nach Bougierung mit Strikture und Einriss im distalen Ösophagus (J).



Lokalisation der prädominanten eosinophilen Infiltration [53] bzw. Stenosen [54].
Illustration: Kaja Heller.

wahrscheinlich einen Umbau der Speiseröhre aufgrund der chronischen eosinophilen Entzündung widerspiegeln (Einstufung nach dem ursprünglichen EREFS-Score; eine alternative und verkürzte Version – modifizierter EREFS [27] – wird derzeit häufiger in klinischen Studien und in der klinischen Praxis verwendet). All diese endoskopischen Zeichen deuten auf die Diagnose von EoE hin, aber der endoskopische Verdacht muss histologisch bestätigt werden. Wichtig ist, dass bei Patient*innen mit einer Vorgeschichte von Dysphagie bei festen Nahrungsmitteln auch dann Biopsien entnommen werden sollten, wenn keine offensichtlichen endoskopischen Zeichen vorliegen [4]. Das Befallsmuster ist variabel – nicht selten ist der gesamte Ösophagus betroffen, teilweise liegt aber auch ein isolierter distaler bzw. sogar isolierter proximaler (Letzteres eher seltener) Befall vor (Abb. 2).

Bei erwachsenen Patient*innen ist die Endoskopie eine zuverlässige Methode zur Beurteilung der entzündlichen Krankheitsaktivität. Im Gegensatz dazu ist die Beurteilung des Ausmaßes des zugrunde liegenden Umbaus allein auf der Grundlage der Standardendoskopie schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Zumindest aber ermöglicht sie eine Schätzung des Speiseröhrendurchmessers. Allerdings kann man sich sehr leicht betreffend Durchmesser täuschen, gerade im Bereich von ca. 11-16 mm. So oder so – die fehlende Möglichkeit, ein Standardendoskop für Erwachsene zu passieren, ist ein absolut klares Zeichen für eine hochgradige Striktur. Ein indirekter Ansatz zur „Messung“ des minimalen Lumendurchmessers besteht in der Anwendung einer der etablierten Dilatationsmethoden, einschließlich Bougie und Ballon mit konsekutiver und schrittweiser Bestimmung des minimalen Gerätedurchmessers, der erforderlich ist, bis ein Schleimhautriss induziert wird. Kürzlich wurde auch die Platzierung einer durchsichtigen, kegelförmigen Kunststoffkappe (BougieCap) über das Endoskop als einfaches Einweginstrument beschrieben, mit dem sowohl der minimale Lumendurchmesser gemessen als auch die Dilatation unter direkter endoskopischer Sicht durchgeführt werden kann [28]. Die Bestimmung der Dehnbarkeit der Speiseröhre mit dem EndoFlip ist eine weitere Option, die zunehmend in klinischen Studien als explorativer Endpunkt und auch in der klinischen Praxis zur Beurteilung des Grads der Umgestaltung eingesetzt wird. Letzteres könnte auch ein vielversprechendes Instrument sein, um das Ansprechen auf eine medika-

mentöse Therapie über den eher engen klassischen Endpunkt der Gewebe-Eosinophilie hinaus zu beurteilen [29].

Biopsien

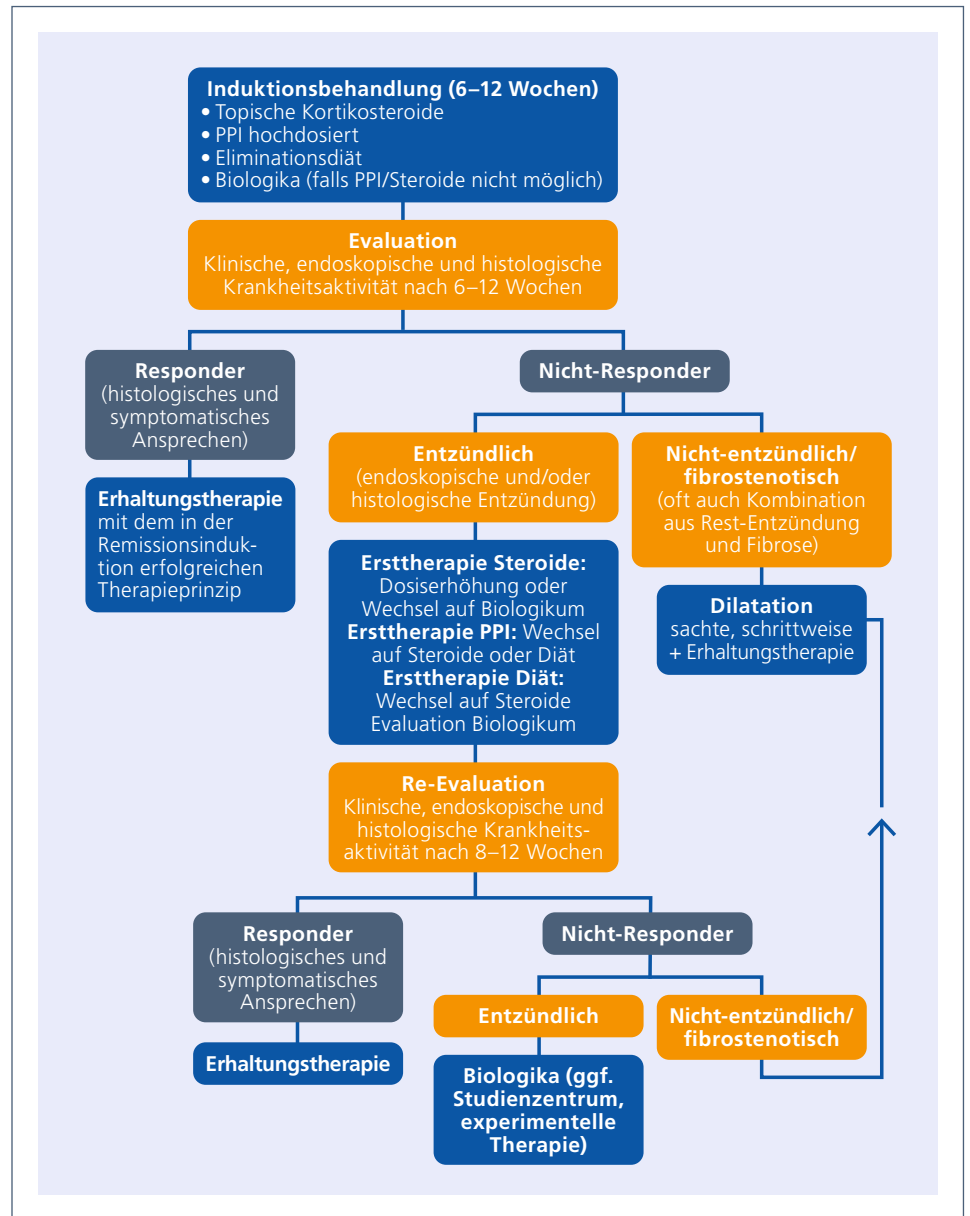
Da es sich bei EoE um eine klinisch-pathologische Entität handelt, erfordert die Diagnose nicht nur eine histologische Bestätigung, sondern die Histologie ist der eigentliche Schlüssel zur Diagnose von EoE: Die Ösophagusbiopsie zeigt eine ausgeprägte eosinophile Infiltration [3, 4, 30]. Unter gesunden Bedingungen ist die menschliche Speiseröhre frei von Eosinophilen [31]. Obwohl eine eosinophile Infiltration der Speiseröhre ein eher unspezifisches Zeichen ist, das auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen auftreten kann [30], ist der Nachweis einer relevanten Anzahl von Eosinophilen in der Speiseröhrenschleimhaut höchst verdächtig für EoE. Da die Natur und auch die Medizin niemals schwarz oder weiß ist, sind sich die Expert*innen einig, dass die Diagnose EoE gestellt werden kann, wenn eine Spitzeninfiltration von > 15 Eosinophilen pro high power field (eos/hpf) in Kombination mit anderen histologischen Nebenbefunden und typischen Symptomen festgestellt wird. Da die eosinophile Infiltration bei EoE sehr ungleichmäßig verteilt sein kann, stellt sich die Frage, wie viele Biopsien entnommen werden sollten, um eine falsch-negative Diagnose zu vermeiden. Anhand eines arithmetischen Modells wurde gezeigt, dass der gewählte Schwellenwert (Höchstzahl der eos/hpf) und die Anzahl der zur Analyse entnommenen Biopsien in Relation zu einem vertretbaren zeitlichen Aufwand ideal eine Entnahme von je drei bis vier Biopsieproben separat in zwei Töpfen aus dem proximalen bzw. distalen Ösophagus beinhaltet [30].

Auch wenn sich viele Gastroenterolog*innen dessen nicht bewusst sein mögen: Die Entnahme von Biopsien aus dem Ösophagus ist mit zwei technischen Problemen behaftet. Erstens ist das Plattenepithel eine recht feste und dicke Schicht, und zweitens wird die Spitze der Biopsiezange aufgrund der röhrenförmigen Form des Ösophagus fast immer tangential zur Ösophagusoberfläche angesetzt. Routinebiopsien enthalten daher häufig nur epitheliales Material. EoE ist jedoch keine ausschließliche Epithelerkrankung und betrifft auch tiefere Schichten der Speiseröhrenwand [32]. Einige der histologischen Merkmale – insbesondere die Fibrose – sind nur in den subepithelialen Schichten der Wand zu finden. Außerdem kann die Gewebe-Eosinophilie im subepithelialen Kompartiment noch ausgeprägter sein als im Epithel. Daher ist eine spezielle Biopsietechnik erforderlich, um eine repräsentative Menge an Lamina propria zu gewinnen, die es dem Pathologen / der Pathologin ermöglicht, die entzündliche und fibrotische Aktivität der Erkrankung zuverlässig zu beurteilen [33].

Therapie

Prinzipiell gibt es verschiedene grundlegende initiale Therapiemöglichkeiten bei neu diagnostizierter aktiver EoE (möglicher Therapiealgorithmus, **Abb. 3**). Diese Möglichkeiten werden gerne mit dem englischen Akronym DDD für Drugs, Diet, Dilation zusammengefasst. In den letzten Jahren wurde relativ viel darüber diskutiert, wie die grundlegenden Therapien in ihrem Stellenwert gerade in der Initialtherapie zu bewerten und zu gewichten sind. Insbesondere wurde hier der Stellenwert von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gegenüber den topischen Steroiden (STC für swallowed topical steroids) diskutiert. Weiterhin geisterte der Begriff PPI-responsive ösophageale Eosinophilie (PPI-REE) länger herum und sorgte für erhebliche Verwirrung – teilweise bis heute. Dieser Begriff sollte überhaupt nicht mehr verwendet werden und ist in etwa so sinnvoll (nämlich eben gar nicht) für das klinische Management wie es ein äquivalenter Begriff einer Budesonid-sensitiven terminalen Ileitis für einen umschriebenen Morbus Crohn wäre. Prinzipiell können beide genannten Therapieoptionen als erste Wahl erachtet und folglich auch bei neu diagnostizierten Patient*innen eingesetzt werden. Es muss aber bedacht werden, dass PPI nach wie vor eine Off-label-Therapie darstellen und die Evidenz deutlich geringer ist als für topische Steroide, besonders auch für die längerfristige Therapie. Des Weiteren gibt es länderspezifische Unterschiede in der Verfügbarkeit bzw. Kostenerstattung. Dies führt dazu, dass in verschiedenen Regionen verschiedene Erstlinientherapien bevorzugt werden. Entscheidet man sich für einen Therapiebeginn mit einem PPI, dann muss man sich von Beginn an vor Augen führen, dass hiermit keinerlei diagnostische Intention verbunden sein soll, darf und kann. Denn: Ein erfolgreiches Ansprechen hat keinerlei differenzialdiagnostische bzw. phänotypische Implikationen, kann doch eine EoE eben sehr gut auf PPI ansprechen. Bei beiden genannten medikamentösen Therapien gibt es das Phänomen eines guten klinischen Ansprechens mit aller-

► DDD – Drugs, Diet, Dilation. Ergänzen Sie ein viertes „D“ für eine ausgiebige Diskussion mit dem Patienten / der Patientin hinsichtlich Machbarkeit/Erfolgschancen/Präferenz.



Therapiealgorithmus

dings ausgeprägter residueller endoskopischer und vor allem histologischer Entzündungsaktivität, was gleichzusetzen ist mit einem gesamthaft insuffizienten Ansprechen. Daher empfehlen die meisten Therapieleitlinien eine endoskopische Kontrolle etwa 8–12 Wochen nach relevanten Therapieänderungen bzw. Therapiebeginn mit einer neuen Therapiemodalität [34]. Da das histologische und endoskopische Ansprechen mit PPI tiefer anzusiedeln ist als mit dem etablierten und hierfür explizit zugelassenen Budesonid in Form der Schmelztablette (rund 60% vs. über 90% histologische Remissionsraten in der Induktion), ist die endoskopische Kontrolle insbesondere bei PPI wichtig.

Die weltweit erste und in einigen Ländern immer noch einzige zugelassene Substanz für die Indikation EoE ist eine Budesonid-Schmelztablette (BOT, budesonide orodispersible tablet). In den Zulassungsstudien zeigte sich in der Induktion eine ausgesprochen hohe histologische Remission über 90%, wobei auch nach 1 Jahr etwa drei von vier Patient*innen in klinischer und histologischer Remission verbleiben.

Eine neuere Studie mit Omeprazol konnte einen eindrücklichen Unterschied in einer zweimal täglichen Anwendung gegenüber der einmal täglichen Anwendung zeigen, mit gut 50% histologischem Ansprechen bei zweimal täglicher Dosierung von tieferer/höherer Dosis versus nur knapp über 10% bei einmal täglicher Anwendung [35]. Basierend hierauf ist also in der initialen Therapie vor diagnostischer Endoskopie zur Überprüfung des Therapieerfolgs bei PPI immer eine zweimal tägliche Anwendung zu bevorzugen.

Erfreulicherweise ist das Sicherheitsprofil sowohl für PPI als auch für topische Steroide exzellent. Trotz zahlreicher Vorbehalte im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen von PPI auch in der Laien-Presse zeigen besonders die großen prospektiven Studien für PPI auch in der längerfristigen Therapie ein hohes Sicherheitsprofil und die überwiegende Menge an Befürchtungen, meist aus retrospektiven Analysen, konnten hierdurch weitestgehend verworfen werden (etwa hinsichtlich Demenz [36]). Allerdings gibt es spezifisch für die EoE kaum Langzeitdaten für PPI. Bei der Budesonid-Schmelztablette sind mittlerweile Therapiedaten über eine Dauer von 3 Jahren vorliegend (*Biedermann et al. 2024, Clin Gastroenterol Hepatol., in press*). Erfreulicherweise zeigte sich hier ein dauerhaftes endoskopisches, klinisches und histologisches Ansprechen mit kaum Verlust über den verlängerten Beobachtungszeitraum. Weiterhin konnte ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit dieser Substanz gezeigt werden, inklusive Fehlen von systemischen Steroid-Nebenwirkungen wie etwa Diabetes oder Suppression der endogenen Nebennieren-Achse.

Bisher gibt es keine kontrollierten Daten für eine Kombination von STC und PPI. In spezifischen Konstellationen könnte diese Kombination durchaus sinnvoll sein, so etwa bei Patient*innen mit fehlendem Ansprechen auf PPI, optimaler Entzündungskontrolle durch STC, aber verbleibenden Refluxsymptomen und/oder Refluxösophagitis.

Als weitere Therapieoption prinzipiell bereits früh nach Diagnosestellung und überhaupt einzige kausale Therapie besteht die Eliminationsdiät mit dem Ziel, die EoE auslösende Agens komplett zu eliminieren. Ein wesentliches Problem hierbei ist, dass es bisher keine möglichen Testungen gibt, die eine Voraussage erlauben, welche Nahrungsmittelgruppe bzw. Nahrungsmittelgruppen zu eliminieren sind als Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie. Am besten etabliert in der Literatur ist zwar die sogenannte 6-Food-Eliminationsdiät (6-FED, welche, wie der Name bereits sagt, sechs Nahrungsmittelgruppen eliminiert, nämlich Milch, Weizen/Gluten, Eier, Soja, Meeresfrüchte und Nüsse sowie oft auch Hülsenfrüchte) [37]. Diese Aufzählung impliziert, dass die Durchführung und das Aufrechterhalten einer derartigen Diät mit erheblichem Aufwand verbunden ist und gemäß meiner Erfahrung nur in seltenen Fällen von Patient*innen überhaupt durchgeführt werden kann. Deutlich einfacher hingegen ist die Elimination von ein bis zwei Nahrungsmittelgruppen [38, 39]. In unseren Breitengraden scheint Milch gefolgt von Weizen/Gluten die Eliminationsdiät mit den mit Abstand höchsten Erfolgschancen [40]. Daher wird in unserem Zentrum in der Regel dieser Ansatz primär bei interessierten Patient*innen verfolgt. Erfreulicherweise hat eine kürzlich viel beachtete Studie zeigen können, dass die Erfolgsraten einer alleinigen Single-Food-Milchelimination mit 32% nicht wesentlich einer kompletten, aber deutlich schwerer durchzuführenden 6-FED unterlegen sind [40]. Nur eine Minderheit der Patient*innen, die auf die Milchelimitation nicht angesprochen hatten, erreichten dann mit einer kompletten 6-FED eine Remission. Interessanterweise zeigte sich bei Patient*innen, die selbst auf die 6-FED nicht angesprochen hatten, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein gutes Ansprechen auf topische Steroide. Diese wichtige Studie hat somit nicht nur den relativ hohen Wert einer einfacheren Elimination gezeigt, sondern leider auch unsere Erfahrung aus dem klinischen Alltag bestätigt, dass längst nicht alle Patient*innen, selbst bei strikter Durchführung, erfolgreich mit einer Eliminationsdiät behandelt werden können und die medikamentöse Therapie in der Regel eine höhere Effektivität hat. Wichtig zur Eliminationsdiät ist folgender Hinweis: Eine kurze mündliche Instruktion („Lassen sie doch einmal Milch und eventuell auch Getreideprodukte weg ...“) genügt sicherlich nicht. Eine Instruktion durch eine Ernährungsberatung mit spezieller Expertise erhöht nicht nur die Erfolgschancen und dann sicherlich auch die Motivation des Patienten / der Patientin, sondern stellt die Grundlage für eine erfolgreiche Durchführung dieser anspruchsvollen kausalen Therapiemodalität dar.

In den letzten Jahren haben die Weiterentwicklungen in der medikamentösen Therapie der EoE massiv an Fahrt aufgenommen und vor Kurzem wurde das Biologikum Dupilumab, ein Antikörper gegen IL-4/-13 zugelassen, mit Wirksamkeit und Zulassung sowohl in der adulten als auch in der pädiatrischen Population [41, 42]. Diese Substanz wird bereits seit einigen Jahren bei atopischer Dermatitis, Asthma bronchiale sowie chronischer Rhinosinusitis mit Erfolg angewendet und scheint die Prädominanz der TH2-Antwort, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankungen spielt, erfolgreich adressieren zu können. Die Substanz muss einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden (geringere Dosen zeigten zwar einen erfolgreichen Effekt auf die Senkung der eosinophilen Granulozyten, konnten aber nicht die klinischen Symptome suffizient reduzieren).

Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich momentan in der Phase der Entwicklung und es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren verschiedene Biologika und womöglich auch small molecules erfolgreiche Zulassungsstudien durchlaufen werden. Damit erhöhen sich die Chancen einer erfolgreichen Therapie bei zuvor refraktären Patient*innen oder Patient*innen mit Nebenwirkungen/Unverträglichkeit auf topische Steroide und oder PPI bzw. ausgeprägten und aktiven konkomitanten atopischen Erkrankungen. Gleichzeitig aber wird die Therapie zunehmend komplexer und vermutlich teurer, was voraussichtlich eine wesentliche Herausforderung der Therapie dieser zunehmend häufiger gastrointestinalen Erkrankungen darstellen wird.

Abschließend soll hier betont werden, dass ein genaues Verständnis des natürlichen Verlaufs einer EoE von praktischer Bedeutung ist, da Entscheidungen über therapeutische Maßnahmen in erster Linie auf dem natürlichen Verlauf, einschließlich der damit verbundenen Komplikationen, beruhen. Es gibt mindestens drei entscheidende Gründe für die Behandlung eines Patienten / einer Patientin mit klinisch und histologisch bestätigter aktiver EoE: 1.) Linderung der durch die anhaltenden Symptome beeinträchtigten Lebensqualität; 2.) Vorbeugung akuter Nahrungsmittleinwirkungen und der damit verbundenen Risiken; und 3.) Schutz der Speiseröhre vor Langzeitfolgen, d.h. vor fibrostenotischem Umbau und konsekutiver Funktionsbeeinträchtigung.

Natural History

Obwohl unser Verständnis des natürlichen Verlaufs von EoE noch begrenzt ist, ist klar geworden, dass es sich um eine chronische Krankheit handelt, deren Verlauf entweder chronisch-persistent oder chronisch-rezidivierend sein kann [43, 44]. Bislang wurde noch kein Fall von EoE mit einer eindeutigen Assoziation einer prämaligen Erkrankung oder mit einem Ösophaguskarzinom gemeldet, aber eine langfristige weitere Beobachtung ist erforderlich, um diese Einschätzung eines fehlenden Malignom-/Dysplasierisikos bei EoE zu bestätigen. Die Hauptsorge besteht darin, dass eine lang anhaltende, nicht oder unzureichend behandelte eosinophile Entzündung irreversible strukturelle Veränderungen der Speiseröhre hervorruft, die zu Fibrose und Angiogenese führen und eine Verdickung der Wand mit abnormer Fragilität und anschließender Funktionsbeeinträchtigung zur Folge haben könnten [43, 45]. Bemerkenswert ist, dass Strikturen bei Kindern nur selten vorkommen, was darauf hindeutet, dass diese Komplikation eine jahrelange, ungezügelter eosinophile Entzündung voraussetzt. Dieses sogenannte Remodelling kann zu verschiedenen Komplikationen führen.

Akute Bolusobstruktionen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei unbehandelter oder langjährig zuvor unbehandelter EoE. Bei mehr als einem Drittel der erwachsenen Patient*innen treten im Verlauf der Erkrankung lang anhaltende Impaktationen auf, die endoskopisch entfernt werden müssen [46]. Das Risiko einer Impaktation hängt in erster Linie von der Konsistenz der Nahrung ab, und besonders problematisch sind trockener Reis und faseriges Fleisch, z.B. Huhn oder Rind. Diese äußerst unangenehme und beängstigende Form der Dysphagie ist ein Damokles-Schwert, das permanent über fast allen EoE-Patient*innen schwebt. Diese unvorhersehbaren Ereignisse bergen mehrere Risiken, wie z. B. eine durch Würgen verursachte Ruptur der Speiseröhre (Boerhaave-Syndrom) oder eine iatrogene Perforation beim Bergungsversuch [47, 48]. Dies hat in der Praxis zur Folge, dass bei Patient*innen mit einer langen Vorgeschichte von Dysphagie invasive Verfahren (z. B. die Entfernung von Nahrungsresten oder Dilatationen) mit größter Vorsicht durchgeführt werden müssen.

Auch fibrotische Umbauvorgänge und Strikturen treten gerade bei länger unbehandelter Erkrankung auf. Hinweise für fibrotische Zeichen in der Endoskopie fanden sich bei knapp der Hälfte der Patient*innen nach einer Diagnoseverzögerung von bis zu 2 Jahren, aber bei bis zu 90% nach 20 Jahren und mehr – die parallelen Zahlen für Strikturen sind mit knapp 20% versus rund 70% (bis 2 vs. über 20 Jahre) [49] ebenfalls eindrücklich und sprechen eine klare Sprache im Hinblick auf die anzunehmende progressive Natur dieser chronischen immunvermittelten Entzündung im Ösophagus.

Auch subtilere Langzeitfolgen, wie etwa eine Refluxerkrankung mit entsprechender Symptombildung und Einschränkung der Lebensqualität, können in der Folge auftreten, eventuell u. a. durch einen sekundär infolge der chronischen Inflammation verminderten Druck im unteren Ösophagussphinkter (LES, lower esophageal

► Bisher ist komplett unverständlich, warum einige Patient*innen zu einer raschen fibrostenotischen Progression, andere hingegen über Jahre zu einem isolierten inflammatorischen Phänotyp neigen. Ähnlich wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ruhen Hoffnungen auf zukünftigem Patient Profiling, genetischen Tests und Biomarkern.

sphincter) [50]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die chronische Entzündung bei EoE zu einer LES-Dysfunktion und damit zu einer klinisch relevanten, sekundären Refluxkrankheit führen kann.

Wir müssen uns jedoch bewusst machen, dass unser bisheriger Wissensstand über den natürlichen Verlauf der EoE noch sehr begrenzt und lückenhaft ist und weitere (Langzeit-)Studien dringend erforderlich sind, um etwa besser Patient*innen identifizieren zu können, die eine engere Kontrolle und aggressivere Therapiestrategie benötigen gegenüber einer Subgruppe von Patient*innen, welche einem geringeren Risiko für Langzeitkomplikationen unterliegen dürfte.

Fazit und Ausblick

Die EoE hat sich von einer Orphan Disease hin zu einer der häufigsten Erkrankungen des Ösophagus entwickelt. Parallel zur rapiden epidemiologischen Zunahme zeigt sich auch ein beeindruckend rascher Wissensgewinn (mit nahezu exponentiellem Anstieg der jährlichen Peer-reviewed Fachpublikationen) sowie eine hochdynamische medikamentöse Entwicklungs-Pipeline.

Trotz des prominenten Platzes dieser zellulären Population im Namen der Erkrankung – zwei wichtige Erkenntnisse stellen die zentrale Rolle der Eosinophilen-Infiltration für die Definition und Diagnostik der EoE zunehmend infrage: die zunehmende Prävalenz von EoE-Varianten [51, 52], d.h. Patient*innen mit typischen EoE-Symptomen und ggf. endoskopischen Alterationen, aber ohne relevante bzw. subliminale histologische Eosinophilie einerseits, sowie andererseits mehrere Studien mit gegen Eosinophile gerichteten Arzneimitteln (wie z. B. anti-IL-5-Biologika), die ein Fortbestehen der Symptome sowie endoskopischen Veränderungen trotz beeindruckend starker Eosinophilen-Depletion zeigten.

Interessenkonflikte

Advisory: Abbvie, Amgen, BMS, Dr. Falk Pharma, Janssen, Pfizer, Lilly, Takeda, Sanofi, Esocap ; Speaker: Takeda, Sanofi, Abbvie, Lilly, Dr. Falk Pharma, BMS, Pfizer

Zu empfehlende Literatur

- 1 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342–63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
- 2 Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74(6):1298–301. PMID: 648822.
- 3 Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38(1):109–16. doi: 10.1007/bf01296781.
- 4 Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idiopathische, eosinophile Ösophagitis: eine häufig verkannte Krankheit mit typischer Klinik und diskretem endoskopischem Bild. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(33):1419–29. PMID: 7939509.
- 5 Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1349–50.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.013.
- 6 Hahn JW, Lee K, Shin JI, et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976–2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3270–84.e77. doi: 10.1016/j.cgh.2023.06.005.
- 7 Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):662–70. doi: 10.1111/apt.13129.

► Literatur

- 8** Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3-15. doi: 10.1111/apt.13441.
- 9** Roth R, Safroneeva E, Saner Zilian C, et al. Higher educational level in patients with eosinophilic esophagitis: a comparative analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(9):doab010. doi: 10.1093/dote/doab010.
- 10** Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639-48. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.006.
- 11** Biedermann L, Straumann A. Mechanisms and clinical management of eosinophilic oesophagitis: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(2):101-19. doi: 10.1038/s41575-022-00691-x.
- 12** Kottyan LC, Trimarchi MP, Lu X, et al. Replication and meta-analyses nominate numerous eosinophilic esophagitis risk genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):255-66. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.018.
- 13** Ogulur I, Pat Y, Aydin T, et al. Gut epithelial barrier damage caused by dishwasher detergents and rinse aids. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):469-84. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.020.
- 14** O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333-45. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065.
- 15** Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(7):795-801. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00313-5.
- 16** Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, et al. Food-induced immediate response of the esophagus – A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2021;76(1):339-47. doi: 10.1111/all.14495.
- 17** González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.006.
- 18** Simmons JK, Leiman DA, Patil SU, et al. Increased Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(6):804-7. doi: 10.1177/19458924221116162.
- 19** Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy.* 2012;67(4):477-90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x.
- 20** Gonsalves N. Distinct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults: is this the same disease? *Dig Dis.* 2014;32(1-2):89-92. doi: 10.1159/000357078.
- 21** Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1255-66.e21. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.028.
- 22** Hirano I, Rothenberg ME, Zhang S, et al. Dysphagia Days as an Assessment of Clinical Treatment Outcome in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(4):744-7. doi: 10.14309/ajg.0000000000002094.
- 23** Sengupta N, Tapper EB, Corban C, et al. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):91-8. doi: 10.1111/apt.13237.

- 24** Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults With Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:9303858. doi: 10.1155/2016/9303858.
- 25** Holbreich M, Straumann A. Features of food-induced immediate response in the esophagus (FIRE) in a series of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2021;76(9):2893–5. doi: 10.1111/all.14886.
- 26** Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Patel RS, et al. The yield and the predictors of esophageal pathology when upper endoscopy is used for the initial evaluation of dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(7):804–8. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00297-x.
- 27** Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489–95. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
- 28** Schoepfer AM, Henchoz S, Biedermann L, et al. Technical feasibility, clinical effectiveness, and safety of esophageal stricture dilation using a novel endoscopic attachment cap in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2021;94(5):912–9.e2. doi: 10.1016/j.gie.2021.05.017.
- 29** Savarino E, di Pietro M, Bredenoord AJ, et al. Use of the Functional Lumen Imaging Probe in Clinical Esophagology. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1786–96. doi: 10.14309/ajg.0000000000000773.
- 30** Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58. doi: 10.1177/2050640616689525.
- 31** Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec.* 1998;252(3):418–25. doi: 10.1002/(sici)1097-0185(199811)252:3<418::aid-ar10>3.0.co;2-1.
- 32** Schoepfer AM, Simko A, Bussmann C, et al. Eosinophilic Esophagitis: Relationship of Subepithelial Eosinophilic Inflammation With Epithelial Histology, Endoscopy, Blood Eosinophils, and Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):348–57. doi: 10.1038/ajg.2017.493.
- 33** Bussmann C, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. Comparison of different biopsy forceps models for tissue sampling in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* 2016;48(12):1069–75. doi: 10.1055/s-0042-117274.
- 34** Arnim UV, Biedermann L, Aceves SS, et al. Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2526–33. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.018.
- 35** Muftah M, Goldin AH, Barshop K, et al. Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Induces Higher Remission Rate in Eosinophilic Esophagitis Than Once-Daily Regimen Regardless of Total Daily Dose. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):991–5. doi: 10.14309/ajg.0000000000002712.
- 36** Mehta RS, Kochar B, Zhou Z, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Gastroenterology.* 2023;165(3):564–72.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.052.
- 37** Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1451–9.e1; quiz e14–5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.001.
- 38** Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, et al. A Single-Food Milk Elimination Diet is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1748–56.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.049.

- 39** Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):41-7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.028.
- 40** Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(5):408-21. doi: 10.1016/s2468-1253(23)00012-2.
- 41** Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317-30. doi: 10.1056/nejmoa2205982.
- 42** Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2239-51. doi: 10.1056/nejmoa2312282.
- 43** Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(4):577-85.e4. doi: 10.1016/j.gie.2013.10.027.
- 44** Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1660-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.024.
- 45** Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):836-44. doi: 10.1038/s41395-018-0052-5.
- 46** Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):598-600. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.003.
- 47** Arias-González L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, et al. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):245-52. doi: 10.1016/j.dld.2019.10.019.
- 48** Biedermann L, Straumann A, Hruz P. Defer No Time, Delays Have Dangerous Ends (William Shakespeare). *Gastroenterology*. 2021;161(1):42-4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.055.
- 49** Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230-6.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.015.
- 50** Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(1):3-12. doi: 10.1016/j.gie.2005.07.049.
- 51** Greuter T, Straumann A, Fernandez-Marrero Y, et al. Characterization of eosinophilic esophagitis variants by clinical, histological, and molecular analyses: A cross-sectional multi-center study. *Allergy*. 2022;77(8):2520-33. doi: 10.1111/all.15233.
- 52** Greuter T, Straumann A, Fernandez-Marrero Y, et al. A Multicenter Long-Term Cohort Study of Eosinophilic Esophagitis Variants and Their Progression to Eosinophilic Esophagitis Over Time. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(4):e00664. doi: 10.14309/ctg.0000000000000664.
- 53** Godat A, Mueller R, Schenker D, et al. Eosinophil Distribution in Eosinophilic Esophagitis and its Impact on Disease Activity and Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1528-30.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.003.
- 54** Eluri S, Tappata M, Huang KZ, et al. Distal esophagus is the most commonly involved site for strictures in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2020;33(2):doz088. doi: 10.1093/dote/doz088.

FALK GASTRO KOLLEG



ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM

Fragen zur eosinophilen Ösophagitis

Frage 1:

Welche Antwort zur eosinophilen Ösophagitis (EoE) ist am ehesten nicht zutreffend?

- Die EoE ist wahrscheinlich bereits seit vielen Jahrzehnten (wenn nicht gar Jahrhunderten) vorhanden und wurde aufgrund der mitunter subtilen Klinik erst relativ spät erkannt und beschrieben
- Die EoE kann als spätes Stadium eines „atopic march“ angesehen werden
- Im Gegensatz zu anderen chronischen immunvermittelten gastrointestinalen Erkrankungen scheint ein Überwiegen der T-Helfer 2(TH2)-Immunantwort bedeutsam
- 70% und mehr aller EoE-Patient*innen haben und/oder hatten eine atopische Erkrankung in ihrer Vorgeschichte
- Auch wenn atopische Erkrankungen von Gastroenterolog*innen nicht immer adäquat erfasst und erkannt werden, können sie sogar im Vordergrund der symptomatischen Beeinträchtigung stehen

Frage 2:

Wie viele Eosinophile pro high power field benötigt es in mindestens einer Biopsie zur Diagnose einer EoE?

- Ein Eosinophiler im Ösophagus ist bereits zu viel und lässt somit die Diagnose stellen
- ≥ 5 Eosinophile
- ≥ 15 Eosinophile
- > 15 Eosinophile
- ≥ 50 Eosinophile

Frage 3:

Welche Aussage betreffend Diagnosestellung der EoE ist korrekt?

- Eine Diagnose kann bei sehr sorgfältiger Anamnese und Vorhandensein von etablierter Diagnose von zwei oder mehr atopischen Komorbiditäten auch ohne Endoskopie gestellt werden
- Eine Eosinophilie nur im distalen Ösophagus mit normaler Endoskopie/Histologie im proximalen Ösophagus erlaubt nicht die Diagnose einer EoE und ist hingegen suggestiv für eine Refluxerkrankung
- Eine begleitende Manometrie des Ösophagus und ideal auch pH-Metrie wird im diagnostischen Algorithmus empfohlen
- Die körperliche Untersuchung und die Laboranalytik spielen eine bedeutsame Rolle in der Diagnose
- Auch ein isolierter proximaler Befall des Ösophagus kommt vor, wenngleich der isolierte distale Befall bzw. eine Entzündung im gesamten Ösophagus weitaus häufiger ist

► Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

Um ein Fortbildungszertifikat zu erhalten, beantworten Sie bitte die Fragen online unter:



www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-kolleg

Frage 4:

Welche Aussage zur Epidemiologie der EoE ist nicht korrekt?

- Die EoE ist mittlerweile in den meisten Ländern der Erde beschrieben
- Die EoE kommt gehäuft in westlichen Industrienationen vor
- In den letzten Jahren und wenigen Dekaden kam es zu einer echten Zunahme der Inzidenz der Erkrankung
- In den letzten Jahren kam es wohl vor allem zu einer scheinbaren Zunahme durch eine gesteigerte Achtsamkeit bei Gastroenterolog*innen mit vermehrter Biopsieentnahme
- Eine Neudiagnose kommt prinzipiell in jedem Lebensalter vor

Frage 5:

Welche Aussage zur Pathogenese der EoE ist nicht korrekt?

- Die Pathogenese der EoE beinhaltet eine prädominante TH2-Immunantwort, die oft auch systemisch vorhanden sein kann, wodurch u. a. auch die häufigen atopischen Komorbiditäten erklärt werden
- Neben Eosinophilen rücken immer mehr auch andere Zellpopulationen in den Fokus der pathogenetischen Forschung, wie etwa Lymphozyten oder Mastzellen
- Die EoE ist eine typische Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte Erkrankung im Formenkreis anderer IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen, wie etwa Nahrungsmittelallergien
- Das Wissen um die Rolle von bestimmten Chemokinen zur Attraktion eosinophiler Granulozyten hat sich bisher nicht in erfolgreiche therapeutische Ansätze für die EoE ummünzen lassen
- Sublinguale Desensibilisierungen können mitunter eine ösophageale Eosinophilie bis hin zu einer ausgewachsenen EoE nach sich ziehen

Frage 6:

Welche Aussage zur Symptomatik bzw. deren Erfassung bei EoE ist nicht korrekt?

- Die Dysphagie entgeht sehr leicht einer anamnestischen Detektion
- Das Fehlen einer solid-food dysphagia ist mit der Diagnose EoE kompatibel, sofern andere Zeichen einer ösophagealen Dysfunktion vorliegen
- Wenn die Symptome der EoE auf eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ex juvantibus besser werden, spricht das deutlich gegen das Vorliegen einer EoE
- Die Essgeschwindigkeit ist bei EoE-Patient*innen sehr oft vermindert, was einer ersten Anamnese aber entgehen kann. Imaginäre Nahrungsmittelbelastungstests können hier durchaus hilfreich sein, ebenso die Fremdanamnese
- Einige EoE-Patient*innen haben auch nach tiefer gehender Anamnese absolut keine Dysphagie, sondern nur ein retrosternales Druckgefühl oder Brennen

Frage 7:

Welche Aussage ist korrekt? Bei der Diagnostik der EoE gilt:

- Ohne Endoskopie keine Diagnose ist zu absolut. Bei kongruenten Kriterien kann die Diagnose bereits heute mit nicht-invasiven Methoden (wie etwa CytoSponge) gestellt werden
- Ein Barium-Breischluck oder ein endoskopischer Ultraschall des Ösophagus sind im diagnostischen Prozess bedeutsam
- Eine allergologische Abklärung mit fachallergologischer Testung spielt nicht nur eine wichtige Rolle in der Diagnostik, sondern auch in der Identifikation von Nahrungsmittelgruppen für die Eliminationsdiät
- Eine Mindestanzahl von sechs, besser acht Biopsien in mindestens zwei Regionen im Ösophagus separat wird empfohlen. Wichtiger als die Zahl der Biopsien dürfte die genaue Inspektion des Ösophagus und gezielte Biopsie aber sein
- Zwei bis drei Biopsien auf einmal sind problemlos möglich und sparen Zeit

Frage 8:

Welche Aussage zur Therapie mit PPI ist korrekt?

- PPI stellen die klare First-line-Therapie bei EoE dar und sollten als erstes versucht werden
- Die Erfahrung mit und Datenlage von PPI ist der von topischen Steroiden überlegen
- Bei einer erstmaligen Therapieeinleitung mit PPI und Bestimmung ob ein bestimmter EoE-Patient / eine bestimmte EoE-Patientin auf PPI anspricht, sollte initial eine zweimal tägliche Anwendung erfolgen
- In der weiteren Erhaltungstherapie mit PPI sollte bei erwiesenem Ansprechen die Dosis besser nicht zu reduzieren versucht werden
- Die Säuresuppression, wenn erfolgreich, beweist bei PPI-Respondern, dass ein nicht erkannter Reflux eine entscheidende pathogenetische Bedeutung bei einem betreffenden Patienten / bei einer betreffenden Patientin hatte

Frage 9:

Welche Aussage zur Therapie mit topischen Steroiden ist nicht korrekt?

- Eine Induktion sollte mit zweimal täglich 1 mg der Budesonid-Schmelztablette (BOT, budesonide orodispersible tablet) für rund 6 Wochen erfolgen
- Es ist erwiesenermaßen gut möglich, die Induktionsdosis von 2 mg auch mit gleicher Wirkung nur einmal täglich zu verabreichen
- Eine gleichzeitige Behandlung mit PPI kann durchaus sinnvoll sein, ist aber hinsichtlich potenziellem additivem Effekt nicht systematisch untersucht
- Off-label topische Steroidtherapien, wie etwa Budesonid-Sirup oder Fluticason-Diskus-Präparate, können bei entsprechender Instruktion auch heute noch einen relevanten Stellenwert haben
- Mittlerweile liegt eine zunehmende Evidenz vor, dass STC (swallowed topical steroids) inkl. BOT auch bei längerer Anwendung als sicher erachtet werden können und nicht mit dem Auftreten von systemischen Steroidnebenwirkungen zu rechnen ist

Frage 10:

Welche Aussage zur Therapie der EoE mit Dupilumab ist korrekt?

- Dupilumab ist auch bereits als First-line-Therapie der EoE untersucht und hier besonders wirksam
- Bei Therapiebeginn sollten STC zunächst i. d. R. fortgeführt werden. Erst nach dokumentiertem Ansprechen ist eine kontrollierte Reduktion empfohlen
- Der belegte therapeutische Endpunkt mit Dupilumab wird deutlich rascher als mit STC oder PPI nach bereits etwa 4-6 Wochen erreicht
- Das Vorhandensein von konkomittanten atopischen Erkrankungen mit klinischer Aktivität ist ein wichtiger Grund für eine Evaluation einer Dupilumab-Therapie, besonders bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen auf PPI oder STC
- Wenn der pneumologische Kollege / die pneumologische Kollegin bei gleichzeitigem Asthma die Indikation zur Therapie mit Dupilumab stellt, soll man als Gastroenterologe / Gastroenterologin betreffend der EoE abwarten und die Therapie mit PPI und STC absetzen



WISSEN BEWEGT

**Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen Fortschritt**

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Falk Foundation e.V. | Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg | Germany
www.falkfoundation.org | info@falkfoundation.org